



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

약학석사 학위논문

SGLT2 억제제 사용이
비뇨생식기감염 위험에 미치는
영향 분석: 자가-대조 환자군 연구

Risk of Urogenital Infection associated with
Sodium Glucose co-Transporter 2 Inhibitor
: A Self-Controlled Case Series

2020년 8월

서울대학교 대학원

약학과 예방·임상·사회약학 전공

강민경

SGLT2 억제제 사용이
비뇨생식기감염 위험에 미치는
영향 분석: 자가-대조 환자군 연구

지도 교수 이 주 연

이 논문을 약학석사 학위논문으로 제출함
2020년 7월

서울대학교 대학원
약학과 예방·임상·사회약학 전공
강 민 경

강민경의 약학석사 학위논문을 인준함
2020년 7월

위 원 장 _____ 오 정 미



부위원장 _____ 김 은 경



위 원 _____ 이 주 연



국 문 초 록

Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) 억제제는 신 세뇨관에 주로 분포하는 SGLT2를 선택적으로 억제하여, 나트륨과 당의 교환을 막아 소변으로의 포도당 배출을 증가시킨다. 이로 인해 소변의 당 농도가 상승하여 비뇨생식기감염이 나타날 수 있다. SGLT2 억제제의 복용은 당뇨병 환자에서 추가적인 요로감염과 생식기감염의 위험의 상승을 야기할 수 있다. 한편으로, SGLT2 억제제의 요로감염에 대한 기존 연구 결과들은 일치되는 결과를 보이지 않으며, 생식기감염의 경우 노인 인구 및 전체 인구집단에 대한 SGLT2 억제제의 영향은 연구된 바 있으나, 일반적으로 생식기감염의 위험성이 높다 알려져 있는 폐경기 여성군에 대한 정보는 제한적이다.

본 연구에서는 전국민 표본자료를 이용한 자가-대조군 연구 설계를 통하여, 당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제를 사용함으로써 인하여 나타나는 추가적인 감염 위험성을 확인하고자 하였다. 또한, SGLT2 억제제 사용기간 동안 비뇨생식기감염 및 요로감염, 생식기감염의 위험이 유의하게 증가되는 기간과, 환자의 연령 및 성별, 감염부위 및 사용하는 SGLT2 억제제의 종류에 따른 층화 분석을 통해 특히 감염의 위험성이 상승되는 군을 확인하고자 하였다.

본 연구는 2016년, 2017년의 건강보험심사평가원 환자표본자료 중 전체환자데이터셋(HIRA-NPS-2016, HIRA-NPS2017)과 고령환자데이터셋(HIRA-APS-2016, HIRA-APS-2017)을 자기-

대조환자군 연구 설계를 통해 분석하였다.

해당 기간 동안 SGLT2 억제제를 한번이라도 사용한 환자 중, 비뇨생식기감염이 발생한 환자를 확인하여 연구 대상에 포함하였다. 비뇨생식기감염은 해당 감염 진단명이 있으면서 항균제, 항진균제 또는 항바이러스제가 처방된 경우로 정의하였다. 1년간의 데이터에서 1월부터 3월까지의 기간은 분석 기간에 포함하지 않았으며, SGLT2 억제제 사용 1달 전에 비뇨생식기감염증이 진단된 바 있는 환자 및 연구기간 동안 지속적으로 SGLT2 억제제를 사용하여 대조군으로 설정할 수 있는 기간이 없는 환자는 분석에서 제외하였다.

SGLT2 억제제 노출기간은 SGLT2 억제제를 처방된 날로부터, 처방일수에 washout period를 더한 날짜로 정의하였다. Washout period는 7일로 정의하였으며, 환자가 이전에 처방된 SGLT2 억제제의 노출기간 이후 30일 이내에 재처방을 받았을 경우, 지속 투여로 간주하였다.

분석에 포함된 환자는 총 2,949명이었으며, 전체 환자의 약 80%가 여성이었다. 관찰된 비뇨생식기감염 중 요로감염은 2,057명(69.75%)였으며, 생식기감염은 1,393명(47.24%)였다.

총 SGLT2 억제제 사용 기간 동안의 감염 발생율은 전체 비뇨생식기감염 1.27 인-년, 요로감염 1.32 인-년, 생식기감염 1.49 인-년이었다.

SGLT2 억제제를 투여하지 않은 기간 대비 투여 기간의 비뇨생식기감염의 위험성이 약 24% 유의하게 상승하였으며(Incidence

risk ratio, IRR 1.24, 95% CI 1.16–1.33), 요로감염의 위험성은 약 19% 유의하게 상승하였고(IRR 1.19, 95% CI 1.10–1.30), 생식기감염의 위험성은 약 29% 상승하였다(IRR 1.29, 95% CI 1.17–1.43).

SGLT2 억제제의 투여기간을 7일 이내, 8–14일, 15–28일, 29일 이후로 나누어 분석한 결과, 전체 비뇨생식기감염은 SGLT2 억제제 투여시작 8일 이후부터 IRR이 유의하게 상승하였다(IRR 1.43, 95% CI 1.11–1.84). 요로감염군에서는 SGLT2 억제제 투여시작 8일에서 14일 기간에서 가장 높은 IRR을 보였으며(IRR 1.40, 95% CI 1.05–1.89), 투여시작 15–28일, 29일 이후에도 지속적으로 유의하게 높게 유지되었다(IRR 1.15, 95% CI 1.06–1.26). 생식기감염군에서는 SGLT2 억제제 투여시작 8–14일째부터 IRR이 유의하게 상승한 후(IRR 1.44, 95% CI 1.06–1.97) 15–28일째에 가장 높은 값을 나타냈으며(IRR 1.65, 95% CI 1.33–2.04), 29일 이후에도 유의하게 높게 유지되었다(IRR 1.25, 95% CI 1.13–1.38).

성별 및 연령에 따른 층화 분석에서는 전체 비뇨생식기감염에 대해서 여성에 한하여 SGLT2 억제제 사용에 의해 비뇨생식기감염 위험성이 유의하게 상승하였으며, 남성에서는 유의하지 않았다. 특히 50세 이상 64세 미만의 폐경기 여성에서 SGLT2 억제제 사용에 의한 비뇨생식기감염의 위험성이 약 40%가량 상승하여, 가장 높은 상승폭을 보였다(IRR 1.40 95% CI 1.21–1.61). 50세 이상 64세 미만의 폐경기 여성에서 요로감염 위험성은 약 26% (IRR 1.26, 95% CI 1.06–1.50),

생식기감염 위험성은 약 54% 상승하였다(IRR 1.54, 95% CI 1.26–1.88). 65세 이상의 여성은 요로감염 위험성이 약 26%(IRR 1.26, 95% CI 1.12–1.41), 생식기감염 위험성은 47% 상승하였다(IRR 1.47, 95% CI 1.27–1.71).

감염 부위별 층화 분석에서는 외음질 감염(IRR 1.37, 95% CI 1.24–1.53), 자궁 감염(IRR 1.31, 95% CI 1.14–1.51), 신장감염(IRR 1.30, 95% CI 1.08–1.55), 요도감염(IRR 1.21, 95% CI 1.05–1.39), 방광염(IRR 1.16, 95% CI 1.06–1.27) 순으로 SGLT2 억제제를 사용하지 않은 기간 대비 사용한 기간의 감염의 위험성이 높게 상승하였다. 전립선 감염의 위험성은 유의한 차이를 보이지 않았다(IRR 0.80, 95% CI 0.60–1.07).

SGLT2 억제제 종류에 따른 층화 분석에서는 empagliflozin 및 dapagliflozin의 사용은 비뇨생식기감염 및 요로감염 위험성이 유의하게 상승하였으며, 생식기감염은 모든 SGLT2 억제제에서 감염의 위험성이 유의하게 상승하였다.

비뇨생식기감염에 대하여 사용한 항균제, 항진균제, 항바이러스제가 주사 제형일 경우 이를 심각한 감염이라 정의하고, 심각도에 따라 감염을 나눠 층화 분석한 결과, 비뇨생식기감염 및 요로감염은 심각한 감염 및 심각하지 않은 감염 모두에서 유의한 감염 위험성의 상승을 보였으나, 심각한 생식기감염의 위험은 SGLT2 억제제 사용으로 유의하게 상승되지 않았다(IRR 0.99, 95% CI 0.71–1.39).

본 연구 결과 비뇨생식기감염을 경험한 개인 내에서 SGLT2

억제제의 사용기간에 사용하지 않는 기간 대비 비뇨생식기감염 전체의 위험성 및 요로감염증, 생식기감염증의 위험성은 유의하게 상승하는 것을 확인하였다. 특히 폐경기 여성 환자에서 SGLT2 억제제 투여 시작 후 8-14일 시점에 요로감염의 위험성, 15-28일 시점에서 생식기감염의 위험성이 가장 높이 상승하고, 29일 이후에도 유의하게 유지되는 것을 확인하였다. SGLT2 억제제의 사용으로 인한 감염위험의 상승은 생식기 감염에서 요로감염보다 크게 나타났다.

주요어 : SGLT2 억제제, 당뇨, 요로감염, 생식기감염, 자기-대조 환자군 연구

학 번 : 2018-24245

목 차

1. 서 론.....	1
1.1 연구의 배경	1
1.2 연구의 필요성	6
1.3 연구의 목적	7
2. 연구 방법	8
2.1 연구 설계	8
2.2 연구 자료	9
2.3 연구 대상	11
2.4 노출기간 설정	23
2.5 결과 변수	26
2.6 병용 약물	27
2.7 층화 분석	32
2.8 민감도 분석	33
2.9 통계 분석	34
3. 연구 결 과.....	35
3.1 연구 대상자 선정 및 기초 특성 파악	35
3.2 비노생식기감염의 발생.....	41
3.3 층화 분석	45
3.4 민감도 분석	52
4. 고 찰.....	58
5. 요약 및 결 론	65

List of Tables

Table 1 List of data contents included in Health Insurance Review & Assessment Service dataset.....	10
Table 2 List of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors used in the analysis .	13
Table 3 Genitourinary infection of interest.....	14
Table 4 Antibiotics used for infection validation.....	16
Table 5 Antifungals used for infection validation.....	22
Table 6 Antivirals used for infection validation.....	22
Table 7 List of concomitant drugs used in the analysis	28
Table 8 Patient Characteristics (N=2,949).....	39
Table 9 Incidence rate of urogenital infection, urinary tract infection and genital infection in SGLT2 inhibitors users (N=2,949).....	43
Table 10 Incidence risk ratio of urogenital infection in SGLT2 inhibitors users by risk periods	44
Table 11 Sensitivity analysis by grace period variation.....	54
Table 12 Sensitivity analysis by washout period variation.....	56

List of Figures

Figure 1 Timeline of periods analyzed in this study.....	24
Figure 2 Timeline of exposure of SGLT2 inhibitors and urogenital infection event	25
Figure 3 Patient selection process.....	38
Figure 4 Incidence rate ratio of urogenital infection in SGLT2 inhibitors users by sex and age	48
Figure 5 Incidence rate ratio of urogenital infection in SGLT2 inhibitor users by infection site	49
Figure 6 Incidence rate ratio of urogenital infection in SGLT2 inhibitors users by SGLT2 inhibitors type	50
Figure 7 Incidence rate ratio of urogenital infection in SGLT2 inhibitors users by infection seriousness.....	51

1. 서 론

1.1 연구의 배경

1.1.1 Sodium Glucose co-Transporter 2 (SGLT) 억제제

Sodium Glucose co-Transporter (SGLT)는 인체 막의 sodium substrate 운반체인 solute carrier family 5A(SLC5A)로부터 만들어지는 단백질로, 당과 나트륨이온을 막내외로 교환한다. SGLT에는 6가지 종류가 있는데, 이 중 SGLT2는 신장에 주로 분포되어 있으며, 소변 속에 있는 포도당을 나트륨과 교환하여 혈액으로 재흡수 시킨다. 다른 SGLT들은 소장, 자궁, 신장, 뇌 및 척추 등에 분포되어 있으나, 소변으로의 당 배출에 주로 영향을 끼치는 것은 SGLT2이다. 이러한 기전으로 인해 SGLT2를 대상으로 한 당뇨병 치료제의 개발이 이루어졌으며[1], 2012년 EU에서 dapagliflozin이 최초의 SGLT2 계열 약물로서 2형 당뇨에 대해 허가를 받았다[2]. 2020년 7월 기준으로 국내에서 허가된 SGLT2 억제제 성분은 dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, ertugliflozin의 총 5가지이다. 이 중 dapagliflozin이 2013년도에 최초로 국내 허가를 받았으며, 2014년도에 보험 급여가 부여되었다[3].

SGLT2 억제제는 신장의 세뇨관에 주로 분포된 SGLT2를 선택적으로 억제하여, 나트륨과 당의 교환을 막아 소변으로의 포도당 배출을 증가시킨다. 이로 인해 체내 인슐린의 분비량과는 무관하게 공복혈당과 식후 혈당 모두를 저하시키며, 인슐린과 관련된 저혈당

위험성이 낮은 것으로 알려져 있다[1, 4]. 3상 임상시험에서 HbA1C 7% 이상 10% 이하 환자를 대상으로 dapagliflozin을 단독으로 24주간 투여하였을 때, HbA1c를 7%이하로 개선시킨 비율이 위약군 32% 대비 10mg 군에서는 51%, 5mg 군에서는 44%, 2.5mg 군에서는 41%로 보고되었다[5].

또한 기존에 metformin을 사용하던 환자 군에게 dapagliflozin을 추가로 24주간 병용 투여하였을 때 metformin과 위약을 병용한 군이 25.9%의 환자에서 HbA1c를 7%미만으로 개선시킴에 비하여 dapagliflozin은 용량별로 10mg은 40.6%, 5mg군은 37.5%, 2.5mg군에서는 33%의 환자에서 HbA1c를 7% 미만으로 개선시킴이 보고되었다[6]. 이에 더하여, 심부전으로 진단되고, 심박출량이 40%이하인 환자에서 dapagliflozin을 투여한 위약 대조 3상 임상시험 결과에 따르면, dapagliflozin을 투여한 환자군에서의 심부전의 악화에 의한 입원 또는 병원 방문은 16.3%로, 위약군의 21.2%에 비해 유의하게 낮은 것으로 확인되었다(hazard ratio 0.74, 95% CI 0.65-0.85). 심혈관 질환에 의한 사망의 위험도의 경우에도 dapagliflozin 군은 9.6%, 위약군에서 11.5%로 관찰되어 이의 위험도도 유의하게 낮은 것으로 확인되었다(hazard ratio 0.82, 95% CI 0.69-0.98) [7]. 이 결과를 바탕으로 FDA는 2020년 5월 22일, dapagliflozin의 심부전에 대한 적응증을 승인하였다[8].

1.1.2 SGLT2 억제제 계열 제2형 당뇨병치료제의 사용과 비뇨생식기감염증

SGLT2 억제제는 작용기전으로 인해 소변 중 당 농도를 상승시키며, 이로 인하여 미생물이 번식하기 좋은 환경을 만듦에 따라 비뇨생식기감염을 일으킬 수 있다[9]. SGLT2 억제제로 인해 유발되는 높은 소변 당 농도는 비뇨생식기의 상피세포에 대한 세균의 부착을 용이하게 하며, 궁극적으로는 감염을 발생시킨다. 이러한 경향은 혈당이 조절이 되지 않아 소변 당 농도가 높은 환자에서도 확인되며, 소변 당 농도가 높지 않은 환자들에 비하여 1형 섬모를 가진 *E.coli*의 비뇨생식기 상피세포에 대한 부착이 높게 나타난다[10]. 또한, 당뇨병 환자는 당뇨병이 없는 환자에 비해서 요로감염과 생식기감염의 위험이 높으며[11], SGLT2 억제제의 사용은 추가적으로 요로감염과 생식기감염의 위험성이 상승시킬 수 있다[12]. 세균뇨가 있는 여성 당뇨병 환자에서, 세균뇨가 있는 대조군 여성 비 당뇨병 환자에 비하여 하부 요로의 interleukin-8과 interleukin-6가 낮게 나타났다는 연구 결과가 보고된 바 있다. 여성 당뇨병 환자 군에서는 lipopolysaccharide를 사용하여 인위적으로 염증 반응을 일으켰을 때, 당뇨병이 없는 여성 세균뇨 환자에 비해 단핵구에 의해 분비되는 염증성 cytokine 전구체의 농도가 낮았다[13].

Dapagliflozin의 3상 위약 대조 임상시험에 따르면, 투여 용량 별로

각각 dapagliflozin 5mg 1일 1회 투여시에 5.7%, dapagliflozin 10mg 1일 1회 투여시에 4.3%에서 요로감염이 나타났다(위약군에서는 3.7%) 또한, 생식기감염증(외음질 감염 및 귀두염)의 경우, 위약군에서 0.9%인데 비해서, 2.5mg군에서 4.1%, 5mg 군에서 5.7%, 10mg 군에서 4.8%가 관찰되었다[14, 15]. 국내에서 2017년에 단일 기관에서 이루어진 모니터링 연구에 따르면, dapagliflozin을 처방된 455명의 환자에서 관찰된 이상사례 중 가장 흔한 것은 배뇨관련 하부요로 증상으로, 129건(7.7%)이었으며, 비뇨생식기감염 16건(4.2%), 회음부 소양증 등도 같이 관찰되었다[16]. 2015년 FDA는 FAERS(FDA Adverse Event Reporting System) 데이터(2013년 3월-2014년 10월)에 축적된 19건의 SGLT2 억제제와 관련된 요로성 패혈증 사례 보고를 통해 SGLT2 억제제 사용 시의 심각한 요로감염증에 대해 경고한 바 있다[17].

한편으로, SGLT2 억제제가 실제로 요로감염 및 생식기감염증의 위험성을 높이는가에 대한 의문의 목소리도 존재한다. 2019년에 발표된 Donnan 등이 수행한 SGLT2 억제제의 안전성에 대한 체계적 문헌 고찰에 따르면, dapagliflozin의 위약군 대비 요로감염의 위험도비(Risk Ratio, RR)는 1.02로, 유의하지 않은 것으로 확인되었다(RR 1.02, 95% CI 0.95-1.09) [18]. 또한 Liu등에 의한 77건의 무작위 배정 대조 임상시험에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 따르면, SGLT2 억제제의 사용은 대조군에 비해 요로감염에 있어서 유의한 차이를

보이지 않았으나(RR 1.05, 95% CI 0.98-1.12), 생식기감염은 대조군에
비하여 유의한 위험도비 상승을 보였다(RR 3.30, 95% CI 22.74-
3.99) [19].

1.2 연구의 필요성

기준에 발표된 무작위 배정 대조시험에서는 위약군 대비 SGLT2 억제제의 비뇨생식기감염 위험성은 확인할 수 있었으나, 요로감염 위험성 증가에 대한 근거는 일치되는 결과를 보이고 있지 않으며, 실제 일상 진료 상황에서의 SGLT2 억제제 사용이 추가적인 비뇨생식기감염의 위험성에 미치는 영향에 대한 연구는 제한적이다.

또한, 기존의 연구들은 노인 인구 및 전체 인구집단에서의 비뇨생식기감염의 위험성에 대한 분석을 시행하였으며, 요로감염 및 생식기감염에 취약한 폐경기 여성[11] 등 고위험 환자에서 SGLT2 억제제 사용이 전반적인 비뇨생식기감염, 요로감염, 생식기감염의 위험 증가에 대한 정보가 제한적일 뿐 아니라 비뇨생식기감염의 발생 위험이 높아지는 시점, SGLT2 억제제의 심각한 비뇨생식기감염에 미치는 영향 등 임상에서 활용 가능한 상세한 정보는 충분하지 않다.

이러한 점을 고려하였을 때, 일상 진료 환경 하에서, 전체 환자군, 특수 환자군(예, 폐경기 이후 여성, 노인 등)에서의 SGLT2 억제제를 사용하는 기간과 사용하지 않는 기간의 전반적인 비뇨생식기감염, 요로감염, 생식기감염의 위험성을 비교함으로써 SGLT2 억제제가 비뇨생식기감염에 미치는 영향을 확인하는 연구가 필요하다.

1.3 연구의 목적

본 연구는 전국민 표본자료를 이용하여 자가-대조군 연구 설계를 통하여 당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제의 사용으로 인한 추가적인 비뇨생식기감염, 요로감염 및 생식기감염의 위험성을 확인하고자 하였다.

또한, SGLT2 억제제를 사용하는 기간 중 비뇨생식기감염, 요로감염 및 생식기감염의 위험이 유의하게 증가되는 기간을 확인하고, 환자의 연령 및 성별, 사용하는 SGLT2 억제제의 종류, 감염 부위에 따라 층화하여 각 군별 SGLT2 억제제 투여로 인한 추가적인 비뇨생식기감염, 요로감염 및 생식기감염의 위험 증가를 확인하고자 하였다.

이에 더하여, SGLT2 억제제 사용이 심각한 비뇨생식기감염, 요로감염 및 생식기감염의 위험성에 미치는 영향을 확인하고자 하였다.

2. 연구 방법

2.1 연구 설계

본 연구는 자기-대조환자군(self-controlled case series) 연구 설계로 진행하였다. 비노생식기감염에 대한 취약성의 개별 환자간 차이를 보정하기 위해서, 자기-대조환자군 연구 모델을 선택하였다. 자기-대조 환자군 모델은 한 대상 내에서 관심 노출이 일어난 기간에 대해 해당 관심 노출이 일어나지 않은 기간을 대조군으로 삼는 방법으로, 후향적 코호트 연구의 일종이다. 즉, 대상 자신이 대조군이 되며, 이로 인해 관심 이벤트를 겪은 대상만이 연구 대상으로서 포함이 된다[20]. 자기-대조환자군 연구는 전후 비교와는 달리 관심 노출이 일어난 기간과 일어나지 않은 기간의 선후가 고정되지 않는다.

2.2 연구 자료

본 연구에서는 2016년, 2017년의 건강보험심사평가원 환자 표본자료 중, 전체환자데이터셋과 고령환자데이터셋을 분석에 사용하였다. 건강보험심사평가원의 환자 표본 자료는 1년간 의료서비스를 이용한 모든 환자를 대상으로, 진료내역과 처방내역을 포함하여 비식별화된 자료이다. 전체환자데이터셋은 전체환자의 약 3%를 추출한 것으로, 2016년도(HIRA-NPS-2016-0001)에는 1,468,533명, 2017년도(HIRA-NPS-2017-0001)에는 1,473,083명의 환자가 포함되었다. 고령환자데이터셋은 만 65세 이상의 고령환자의 데이터셋으로, 2016년도(HIRA-APS-2016-0001)에는 고령환자의 20%를 추출하여 1,327,455명, 2017년도(HIRA-APS-2017-001)에는 10%를 추출하여 686,913명의 환자가 데이터셋에 포함되었다. 건강보험심사평가원의 환자표본자료는 6가지의 파일로 구성이 되어 있으며, 각 파일이 제공하는 정보는 다음과 같다(Table 1). 본 연구에서는 분석을 위해 환자의 성별 구분, 연령 군, 주상병코드, 요양개시일자, 요양종료일자, 처방약 주성분코드, 1일 투여량, 총 투여일수를 추출하여 사용하였다. 본 연구는 서울대학교의 생명윤리위원회로부터 심의를 면제받았으며(IRB No. E1903/002-03) 서면 동의를 면제받았다.

Table 1 List of data contents included in Health Insurance Review & Assessment Service dataset

Files	Variables	Common variables
General information variables	Beneficiary ID*, age, gender, insurance number, type of insurance, date of review, provider ID, indicators for inpatients/ outpatients, indicators for types of providers Operation related to primary diagnosis Specialty Dates of treatment, Dates of dispensation Primary diagnosis, secondary diagnosis, surgery, area of provider's practice No. of days undergoing care, first visit to a physician, Dates of encounter, date of admission, date of discharge No. of days of supply for prescriptions, quantity of prescriptions, special codes for different out-of-pocket costs	Billing statement code, date & year of receipts
Healthcare services	Procedures, inpatient prescriptions, diagnostic tests, treatments Operation, injection, and examination Unit price, quantity per day, days of supply, etc.	
Diagnosis	All diagnoses	
Outpatient prescription	Quantity per time, quantity per day, days of supply, drug code, unit price, amount, date of prescription	
Drug master	Drug code, date of starting (and terminating) coverage, drug name, unit, manufacturer, channel of administration, coverage, unit price, etc.	
Providers information	Provider ID, location, zip code, name of providers, types of provider, address, date of open, no. of business, no. of beds, etc.	

(Source: Adapted from [Kim J-A et al., Towards Actualizing the Value Potential of Korea Health Insurance Review and Assessment (HIRA) Data as a Resource for Health Research: Strengths, Limitations, Applications, and Strategies for Optimal Use of HIRA Data, 2017])

2.3 연구 대상

2.3.1 연구 대상 약물의 정의

대상 SGLT2 억제제는 관찰 대상 기간인 2016년에서 2017년까지의 기간 동안 허가되어 판매 중이었던 SGLT2 억제제 계열의 단일제제 및 해당 성분의 복합제이다. 각 SGLT2 억제제 계열 약물의 정보는 아래와 같다(Table 2). 요양기관급여 신청 데이터를 바탕으로 한 건강보험심사평가원 데이터셋의 특성 상, 보험 급여 기준이 설정되지 않았던 canagliflozin은 분석에 포함하지 않았다.

2.3.2 연구 대상 환자

본 연구의 연구 대상환자는 데이터셋의 관찰 기간 동안 SGLT2 억제제 계열 단일제제 및 복합제를 최소 한번 사용하였으며, 비뇨생식기감염을 경험한 당뇨병 환자였다. 당뇨병 환자의 정의는, 당뇨 관련 진단코드(E11, E13, E14 계열)가 명세서에 부여된 경우로 정의하였다. 비뇨생식기감염은, 관련 진단코드가 있으면서 같은 날에 항생제가 처방된 경우로 정의하였다. 관련 진단 코드는 기존의 당뇨와 비뇨생식기감염에 관한 선행연구를 바탕으로 선정하였다[21]. 선정한 전체 감염을 크게 요로감염과 생식기감염으로 나누었다. 비뇨기 계열 감염은 요도부(Urethral), 방광(bladder), 신장(renal)으로 분류하였으며, 생식기 계열 감염은 외음질(vulvovaginal), 자궁(uterus),

전립선(prostatic), 고환(testis), 귀두(glanular), 회음부(perineum)로 분류하였다. 연구 대상으로 한 비뇨생식기감염의 코드는 다음과 같다(Table 3).

또한 처방된 항생제, 항진균제, 항바이러스제는 다음 약물을 대상으로 하였다(Table 4-6). 약물의 선정기준은 기존 가이드라인의 비뇨생식기감염에 대한 항생제, 항진균제, 항바이러스제를 바탕으로, 해당 약물의 계열에 포함되는 전체 약물을 포함하였다 [22-24].

SGLT2 억제제를 사용한 환자군과 비뇨생식기감염이 발생한 환자군을 데이터셋에서 따로 추출하여, 두 군의 교집합을 구하였다.

각 데이터셋의 관찰 가능 기간인 1월에서 12월까지의 12개월에서, 1월부터 3월까지의 기간은 분석기간에 포함하지 않았으며, 분석기간 동안 지속적으로 SGLT2 억제제를 사용하여 대조군으로 설정할 수 있는 기간이 없는 환자는 분석에서 제외하였다. 비뇨생식기감염 진단만 있고 항생제 처방이 없는 환자는 분석에서 제외하였다. SGLT2 억제제 사용 1달 전에 비뇨생식기감염이 진단되었던 환자도 분석에서 제외하였다.

Table 2 List of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors used in the analysis

Generic name	ATC Code	Dosage strength	Korean main ingredient code	Approved date in Korea	Reimbursement approved date
dapagliflozin	A10BK01	dapagliflozin 10mg	527302ATB		
		dapagliflozin 10mg/metformin 500mg	641400ATR	26Nov2013	01Sep2014
		dapagliflozin 10mg/metformin 1000mg	639800ATR		
empagliflozin	A10BK03	empagliflozin 10mg	628201ATB		
		empagliflozin 5mg/metformin 500mg	649400ATB		
		empagliflozin 5mg/metformin 850mg	649500ATB		
		empagliflozin 5mg/metformin 1000mg	649000ATB	14Aug2014	01Jun2016
		empagliflozin 12.5mg/metformin 500mg	649300ATB		
		empagliflozin 12.5mg/metformin 850mg	649100ATB		
ipragliflozin	A10BK05	empagliflozin 12.5mg/metformin 1000mg	649200ATB		
		Ipragliflozin 50mg	636101ATB	05Sep2014	01Aug2015

Table 3 Genitourinary infection of interest

Urogenital Infection	Place	Disease name	ICD-10	
Genital infection	Vulvovaginal	Acute vaginitis	N760	
		Subacute and chronic vaginitis	N761	
		Acute vulvitis	N762	
		Subacute and chronic vulvitis	N763	
		Abscess of vulva	N764	
		Ulceration of vagina	N765	
		Ulceration of vulva	N766	
		Other specified inflammation of vagina and vulva	N768	
		Ulceration of vulva in infectious and parasitic diseases classified elsewhere	N770	
		Vaginitis, vulvitis and vulvovaginitis in infectious and parasitic diseases classified elsewhere	N771	
		Vulvovaginal ulceration and inflammation in other diseases classified elsewhere	N778	
		Uterus	Acute inflammatory disease of uterus	N710
			Chronic inflammatory disease of uterus	N711
			Inflammatory disease of uterus, unspecified	N719
Inflammatory disease of cervix uteri	N72			
Prostatic	Acute prostatitis		N410	
	Chronic prostatitis		N411	
	Abscess of prostate	N412		
	Prostatocystitis	N413		
	Other inflammatory diseases of prostate	N418		
	Inflammatory disease of prostate, unspecified	N419		
Testis	Orchitis and epididymitis	N45		

		Orchitis, epididymitis and epididymo-orchitis with abscess	N450	
		Orchitis, epididymitis and epididymo-orchitis without abscess	N459	
	granular	Balanitis	N481	
	perineum	Cellulitis of perineum	L0336	
Urinary tract infection	Bladder	Cystitis	N30	
		Acute cystitis	N300	
		Interstitial cystitis	N301	
		Other chronic cystitis	N302	
		Trigonitis	N303	
		Other cystitis	N308	
		Cystitis, unspecified	N309	
	Renal	Acute pyelonephritis	N10	
		Nonobstructive reflux-associated chronic pyelonephritis	N110	
		Chronic obstructive pyelonephritis	N111	
		Other chronic tubulo-interstitial nephritis	N118	
		Chronic tubulo-interstitial nephritis, unspecified	N119	
			Pyelonephritis NOS	N12
	Urethral		Urethral abscess	N340
			Urethritis in diseases classified elsewhere	N370
			Other urethral disorders in diseases classified elsewhere	N378
			Urinary tract infection, site not specified	N390

Table 4 Antibiotics used for infection validation

Class	Generic name	WHO-ATC code	Korean main ingredient code
Aminoglycosides	amikacin	J01GB06	106834BI, 106804BI, 106835BI, 106830BI, 106805BI, 106803BI, 106801BI, 106836BI, 106833BI, 106831BI, 106832BI, 106802BI
	arbekacin	J01GB12	360931BI, 360902BI, 360901BI, 360930BI
	gentamicin	J01GB03	165136BI, 165134BI, 165106BI, 165105BI, 165103BI, 165101BI
	isepamicin	J01GB11	177731BI, 177730BI, 177702BI, 177701BI
	kanamycin	J01GB04	179401BI
	kitasamycin	J01FA	394001AT, 394001AC, 102001AT
	miconomicin	J01GB	195103BI, 195101BI
	netilmicin	J01GB07	200733BI, 200732BI, 200731BI, 200730BI, 200703BI, 200702BI, 200701BI
	other aminoglycosides	J01GB	111301BI
	ribostamycin	J01GB10	223831BI, 223830BI, 223802BI, 223801BI
	sisomicin	J01GB08	227931BI, 227930BI, 227903BI, 227902BI, 227901BI
	spectinomycin	J01XX04	230801BI
	streptomycin	J01GA01	232101BI
Carbapenems	tobramycin	J01GB01	328800BI, 240908BI, 240907BI, 240906BI, 240903BI, 240901BI, 240843BI, 240842BI, 240841BI, 240840BI
	doripenem	J01DH04	593201BI
	ertapenem	J01DH03	447701BI
	imipenem and enzyme inhibitor	J01DH51	329300BI, 329400BI, 466100BI
	meropenem	J01DH02	190701BI, 190702BI, 190703BI, 190704BI
	panipenem and betamipron	J01DH55	432000BI, 440700BI

2nd, 3rd generation
Cephalosporins

cefaclor	J01DC04	125201AC, 125201AG, 125201AT, 125202AS, 125204AC, 125204AT, 125205AC, 125205AT, 125206AS, 125208AS, 125209AG, 125232AS, 125233AS, 125234AS, 125235AS, 125236AS, 125237AS, 125238AS, 125239AS
cefamandole	J01DC03	125401BI, 125402BI, 125501BI
cefbuperazone	J01DC13	125801BI, 125802BI
cefcapene	J01DD17	474401AT, 474402AG, 474402AT, 474431AG, 474432AG
cefдинир	J01DD15	125901AC, 125901AG, 125901AT, 125902AC, 125930AG, 125931AG, 125932AG
cefditoren	J01DD16	126001AG, 126001AT, 126030AG, 126031AG
cefetamet	J01DD10	126201AT, 126202AT
cefixime	J01DD08	126301AC, 126301AT, 126302AC, 126302AP, 126330AG, 126330AP, 126331AG, 126331AP, 126332AG, 126332AP, 126333AG, 126333AP, 126334AG, 126334AP
cefmetazole	J01DC09	126501BI, 126502BI, 126503BI, 468100BI
cefminox	J01DC12	126601BI, 126602BI
cefodizime	J01DD09	126701BI, 126702BI
cefonicid	J01DC06	126801BI
cefoperazone	J01DD12	126901BI, 126902BI, 126903BI, 329900BI, 371300BI, 463100BI, 557400BI
ceforanide	J01DC11	127001BI, 127002BI
cefotaxime	J01DD01	127101BI, 127102BI, 127103BI
cefotetan	J01DC05	127201BI, 127202BI, 127203BI, 482900BI
cefotiam	J01DC07	127301BI, 127302BI, 127303BI, 127401AT, 127402AT, 465400BI
cefoxitin	J01DC01	127501BI, 127502BI
cefpiramide	J01DD11	127701BI, 127702BI
cefpodoxime	J01DD13	127901AT, 127903AS, 127930AS, 127931AS, 127932AS
cefprozil	J01DC10	128001AT, 128002AS, 128030AS, 128031AS, 128032AS
cefsulodin	J01DD03	128201BI, 128202BI

	ceftazidime	J01DD02	128301BI, 128302BI, 128303BI
	cefteram	J01DD	128401AT, 128430AG
	ceftibuten	J01DD14	128601AS, 128602AC, 128602AT, 128603AC, 128604AC, 128630AS
	ceftizoxime	J01DD07	128701BI, 128702BI, 480800BI
	ceftriaxone	J01DD04	128801BI, 128802BI, 128803BI, 128804BI, 128805BI, 468200BI, 478500BI
	cefuroxime	J01DC02	128901AT, 128902AS, 128903AT, 128904AT, 128930AS, 128931AS, 128932AS, 129001BI, 129002BI, 129003BI
	cephalothin	J01DB03	129701BI, 129702BI, 129703BI
	flomoxef	J01DC14	159501BI
Glycopeptides	teicoplanin	J01XA02	501000BI, 234902BI, 234901BI
	vancomycin	J01XA01	479800BI, 478300BI, , 247205BI, 247204BI, 247203BI, 247201BI,
	vancomycin oral	J01XA01	247202AT, 247202AC, 247201AC
Lincosamides	clindamycin	J01FF01	135631BI, 135401AC, 135401AT, 135402AC, 135601BI, 135603BI, 135605BI, 135630BI
	lincomycin	J01FF02	184201AC, 184201AT, 184202BI, 184203AC, 184203AT, 184204BI, 184205BI, 184206BI, 184230BI, 184231BI, A0120701
Macrolides	azithromycin	J01FA10	112701AC, 112701AT, 112702AS, 112705AT, 112732AS, 112733AS, 112734BI, 439901BI
	clarithromycin	J01FA09	134901AT, 134902BI, 134903AS, 134903AT, 134904AT, 134905AS, 134933AS, 134934AS, 134935AS, 134936AS, 134937AS, 134938AS, 134939AS, 134940AS, 134941AS, 134942AS
	dirithromycin	J01FA13	147301AT
	erythromycin	J01FA01	153501AC, 153501AT, 153502AS, 153531AS, 153532AS, 153602AT, 153701AT, 153801AT, 153901AC, 154001AC, 154001AT, 154002AC, 154003AC, 154103BI
	josamycin	J01FA07	179201AT

	midecamycin	J01FA03	195401AC, 195501AS, 195501AT
	roxithromycin	J01FA06	225301AT, 225302AG, 225302AT, 225304AS, 225330AG, 225331AG, 225332AS, 225333AG, 225334AG, 225336AG, 225337AG
	spiramycin	J01FA02	102101AT, 102102AT, 230901AT, 230902AS
	telithromycin	J01FA15	455901AT
Monobactams	aztreonam	J01DF01	113001BI, 113002BI
	carumonam	J01DF02	124901BI, 124902BI
Penicillins		J01CA04	108201BI, 108101AC, 108101AT, 108102AS, 108103AC, 108103AT, 108130AS, 108202BI, 108203BI
	amoxicillin, amoxicillin and enzyme inhibitor	J01CR02	310400AS, 310500AT, 310600AT, 310700AT, 328900BI, 329000BI, 358500AS, 379800AS, 379900AS, 380000AT, 380100AT, 381300BI, 381400BI, 381500BI, 440100AT, 446500AS, 462000AT, 467200AT, 467300AT, 467400AT, 467600AT, 473600AS, 534100AS, 534200AS, 534300AS, 534400AS, 534500AS, 534600AS, 534700AS, 534800AS, 534900AS, 535000AS, 535100AS, 535200AS, 535300AS, 535400AS, 535500AS, 536100AS, 536200AS, 536300AS, 647300AS
	ampicillin, ampicillin+enzyme inhibitors	J01CA01	108601AC, 108601BI, 108603AC, 589301AC, 589301AT, 589302AT
		J01CA02	589302AC
		J01CR01	589302AC, 108603BI, 310800AC, 328500BI, 328600BI
	azlocillin	J01CA09	112801BI
	bacampicillin	J01CA06	113101AT, 113102AT
	benzathine benzylpenicillin	J01CE08	115501AT, 115502BI
	benzylpenicillin	J01CE01	210001BI
	dicloxacillin	J01CF01	376501AC
flucloxacillin	J01CF05	159801AC, 159802BI	

	mecillinam	J01CA11	188301BI, 188302BI
	metampicillin	J01CA14	191301AC, 191302AT, 191302BI
	nafcillin	J01CF06	360801BI
	penicillins with extended spectrum	J01CA	132601AC, 132602AS, 132603AC
	piperacillin	J01CR05	213101BI, 213102BI, 213104BI
		J01CA12	329500BI, 329600BI, 433300BI, 453200BI, 657600BI
	pivampicillin	J01CA02	214301AT, 214302AT, 311100AT
	pivmecillinam	J01CA08	214401AT
	sulbenicillin	J01CA16	232601BI
	sultamicillin	J01CR04	233701AT
	talampicillin	J01CA15	234301AC
	ticarcillin and enzyme inhibitor	J01CR03	329700BI, 329800BI
Quinolones	balofloxacin	J01MA	428901AT
	ciprofloxacin	J01MA02	134101AT, 134101BI, 134103AC, 134103AT, 134104BI,
			134105AT, 134106BI, 134108AT, 134109AT, 134133BI, 134134BI, 134135BI
	enoxacin	J01MA04	152001AT, 152002AT
	fleroxacin	J01MA08	159401AT, 159402AT
	gemifloxacin	J01MA15	442901AT, 442902BI
	levofloxacin	J01MA12	183201AT, 183202AT, 183202BI, 183203AT, 183203BI,
			183205AT, 183205BI, 183233BI, 183234BI, 183235BI, 183236BI
	lomefloxacin	J01MA07	184901AC, 184901AT, 184903AT, 184904AT
	moxifloxacin	J01MA14	380301AT, 380302BI, 380303BI, 380335BI, 434501BI, 801601BI
	nalidixic acid	J01MB02	199001AT
	norfloxacin	J01MA06	203301AT, 203302AC, 203302AT, 203303AC, 203303AT
	ofloxacin	J01MA01	203901AT, 203902BI, 203904AT, 203907AT, 203940BI
oxolinic acid	J01MB05	206701AC	

	pefloxacin	J01MA03	209501AT, 209501BI
	pipemidic acid	J01MB04	213002AC, 213001AC, 213001AT, 213003AC
	rufloxacin	J01MA10	358801AT
	sparfloxacin	J01MA09	230701AT
	tosufloxacin	J01MA	242201AT, 242202AT
	zabofloxacin	J01MA	637101AT
Tetracyclines	demeclocycline	J01AA01	141001AC
		A01AB22	149702AC, 149702AT
	doxycycline	J01AA02	149501AC, 149501AT, 149601AC, 149701AC, 149701AT, 149701BI, 149703AC
	metacycline	J01AA05	191601AC
	minocycline	J01AA08	195901AC, 195903AC, 195903AT
	oxytetracycline	J01AA06	207401AC, 207403AC, 207403AT
		J01AA07	207402CT
	tetracycline	J01AA07	913011CP
	tigecycline	J01AA12	495301BI
Azole	metronidazole	J01XD01	194131BI ,194104BI ,194102BI ,194101AT
Others	fosfomicin	J01XX01	163430AP, 163201AC, 163201AT, 163202AT, 163203AC, 163301BI, 163401AP, 163430AG

Table 5 Antifungals used for infection validation

Class	Generic name	WHO-ATC code	Korean main ingredient code
Azoles	fluconazole	J02AC01	159934AS, 159901AS, 159902BI, 159903AC, 159903AT, 159905AC, 159905AT, 159931BI
	itraconazole	J02AC02	179101AC, 179101AT, 179102AL, 179103BI, 179104AT, 179130BI, 179131AL
	posaconazole	J02AC04	566201AS, 566202AT, 566230AS
	voriconazole	J02AC03	456501AT, 456501BI
Echinocandins	anidulafungin	J02AX06	510501BI
	caspofungin	J02AX04	440001BI, 440002BI
	micalofungin	J02AX05	497401BI
Polyene	amphotericin B	J02AA01	108302BI, 108501BI

Table 6 Antivirals used for infection validation

Generic name	WHO-ATC code	Korean main ingredient code
acyclovir	J05AB01	102901AS, 102902BI, 102904AC, 102904AT, 102905BI, 102907AT, 102908AS, 102909AT, 102910AS, 102934BI, 102938AS, 102940AS, 102942AS, 102944AS
famciclovir	J05AB09	157202AT
valaciclovir	J05AB11	246701AT, 246702AT

2.4 노출 기간 설정

본 연구의 관심 노출기간(exposure period)은, FDA에서 발행한 SGLT2 억제제와 요로감염증에 관한 안전성 서한에서 요로감염의 발생 시기를 2일에서 270일로 발표한 것에 근거하여[17] SGLT2 억제제가 처방된 당일부터 처방일수에 washout period를 더한 날짜로 정의하였다. Washout period는 SGLT2 억제제의 반감기가 6.8-16hr인 점 [25-27]과, 복약 순응도를 감안하여 7일로 설정하였다. 또한, SGLT2 억제제의 사용 시기별 비뇨생식기감염증 위험도 차이를 확인하기 위해, 노출기간을 다음의 4개의 구간으로 나누었다(Figure 1).

- Risk period 1: 처방으로부터 7일째
- Risk period 2: 처방으로부터 8일-14일째
- Risk period 3: 처방으로부터 15일째-28일째
- Risk period 4: 처방으로부터 29일-노출기간 종료 시

발생 가능한 노출기간과 비뇨생식기감염 이벤트에 대한 모식도는 다음과 같다(Figure 2). 만약 약의 중단 기간이 30일 미만일 경우, 지속 투여로 간주하였다.

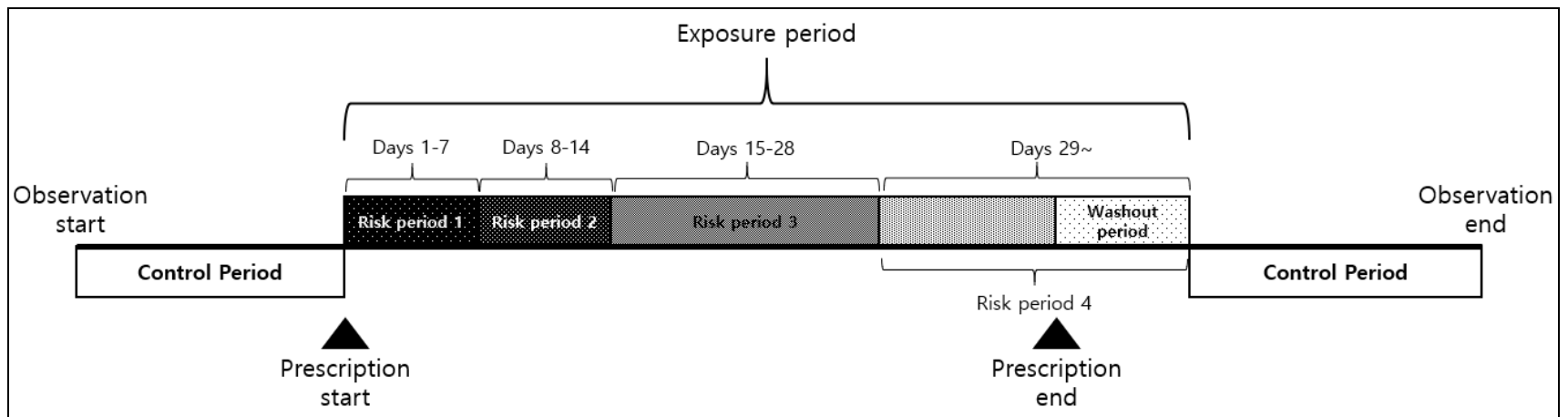


Figure 1 Timeline of periods analyzed in this study

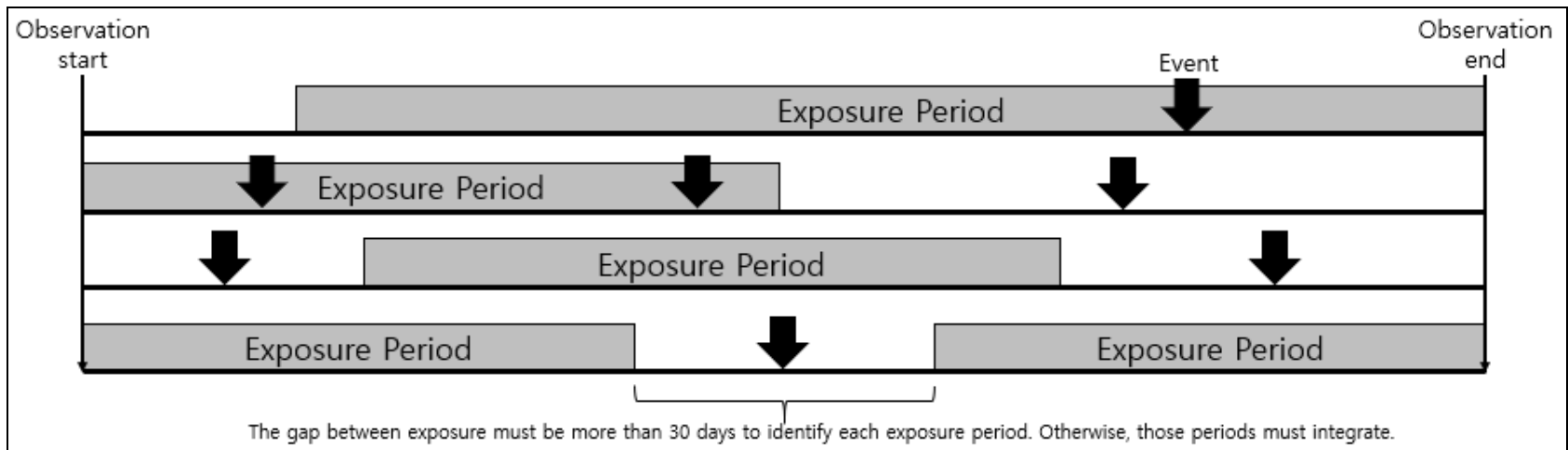


Figure 2 Timeline of exposure of SGLT2 inhibitors and urogenital infection event

2.5 결과 변수

본 연구의 결과 변수는 SGLT2 억제제 비노출기간 대비 노출기간의 전체 비노생식기감염, 요로감염 및 생식기감염의 발생 위험도 비이다. 비노생식기감염 및 요로감염, 생식기감염의 발생일은 위의 관심 대상 선정에도 사용하였던 비노생식기감염증 상병코드가 진단된 명세서의 발급일로 정의하였다. 같은 명세서에 외용제가 아닌 항생제(Table 4), 항진균제(Table 5), 항바이러스제(Table 6)가 처방된 경우에 한하여 감염이 발생하였다고 간주하였다. 비노생식기감염증 이벤트는 각 기간동안 1번 이상 일어날 수 있으나, 이전 감염증의 28일 이내에 새로운 감염증이 발생하였을 경우에는 이전 감염증의 연장으로 간주하였다. 같은 기간 내에 같은 비노생식기감염증이 발생하였을 경우에는 첫번째 감염만 인정하였다.

감염의 발생율은 환자마다 처방 기간이 다를 수 있으며, 각 관찰 기간이 다를 가능성이 있는 점을 감안하여, 인-년으로 산출하였다.

2.6 병용 약물

SGLT2 억제제 사용이 비노생식기감염에 미치는 영향을 확인하기 위해서 관련 약물의 병용 여부를 보정하였다. 관련 병용 약물로는 흔히 병용되는 경구 혈당강하제 metformin, dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 저해제, sulfonylurea와 insulin, 감염 발생의 위험을 증가시킬 수 있는 부신피질 호르몬 및 면역억제제의 사용여부를 보정하였다.

SGLT2 억제제와 해당 약제의 병용은, SGLT2 억제제의 각 risk period와 해당 약제의 사용기간이 7일 이상 중첩하는 경우로 정의하였다. 대상 병용 약제 목록은 아래와 같다(Table 7).

Table 7 List of concomitant drugs used in the analysis

Class	Generic name	WHO-ATC code	Korean drug main ingredient code					
Diabetic drugs								
Biguanides	metformin	A10BA02	191501AT, 191502AG, 191502AT, 191503AT, 191504AT, 191505AT, 421100AT, 443400AT, 443500AT, 452700AT, 452900AT, 461200AT, 469100AT, 471800AT, 471900AT, 474200AT, 474300AT, 497200AT, 498100AT, 498600AT, 502300AT, 502900AT, 507000AT, 507100AT, 513700AT, 518500AT, 518600AT, 518800AT, 519600AT, 520500AT, 520600AT, 520700AT, 523600AT, 523700AT, 523800AT, 524700AT, 618900AT, 631900AT, 632000AT, 632100AT, 635600AT, 635700AT, 637200AT, 639800AT, 641400AT, 641800AT, 641900AT, 642000AT, 644900AT, 645000AT, 648400AT, 648500AT, 648600AT, 649000AT, 649100AT, 649200AT, 649300AT, 649400AT, 649500AT, 649900AT, 650000AT, 650100AT, 653800AT, 653900AT, 654000AT, 654100AT, 655700AT					
			chlorpropamide	A10BB02	132001AT			
			exenatide	A10BX04	512101BI, 512102BI			
			glibenclamide	A10BB01	165401AT, 165402AT, 165501AT, 443400AT, 443500AT, 471900AT			
			gliclazide	A10BB09	165601AC, 165602AC, 165602AT, 165603AT, 165604AT, 497200AT			
			Sulfonylureas	glimepiride	A10BB12	165701AT, 165702AT, 165703AT, 165704AT, 474200AT, 474300AT, 488800AT, 488900AT, 489000AT, 498600AT, 525500AT, 525600AT		
						glipizide	A10BB07	165801AT
						gliquidone	A10BB08	165901AT
						mitiglinide	A10BX08	486101AT
						nateglinide	A10BX03	430201AT, 430202AT, 430203AT, 644900AT
repaglinide	A10BX02	379501AT, 379502AT, 379503AT, 632100AT, 637200AT						
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors	alogliptin	A10BH04				624201AT, 624202AT, 624203AT, 630300AT, 630400AT, 630500AT, 630600AT, 635600AT, 635700AT		
			anagliptin	A10BH	639601AT, 648400AT, 648500AT, 648600AT			

Class	Generic name	WHO-ATC code	Korean drug main ingredient code
	evogliptin	A10BH	645301AT, 649900AT, 650000AT, 650100AT
	gemigliptin	A10BH06	523800AT, 619101AT, 632000AT, 645000AT, 654100AT, 664600AT, 664700AT, 664800AT
	linagliptin	A10BH05	520500AT, 520600AT, 520700AT, 616401AT
	saxagliptin	A10BH03	518500AT, 518600AT, 613301AT, 613302AT
	sitagliptin	A10BH01	501101AT, 501102AT, 501103AT, 502300AT, 502900AT, 513700AT, 524700AT
	teneligliptin	A10BH	627301AT
	vildagliptin	A10BH02	500801AT, 507000AT, 507100AT, 519600AT
Insulins	insulin (beef)	A10AB02	118301BI
		A10AB01	170101BI, 170102BI, 170103BI, 170131BI, 175201BI
	insulin (human)	A10AC01	170130BI
		A10AD01	170201BI, 170302BI, 170401BI, 170402BI, 170403BI, 170430BI, 170431BI, 170501BI, 170502BI, 170601BI, 170602BI, 175202BI, 327800BI
	insulin (pork)	A10AB03	215701BI
	insulin aspart	A10AB05	441301BI, 441302BI, 441330BI, 441331BI
		A10AD05	441303BI, 441304BI, 441305BI, 441332BI, 441333BI, 441334BI
	insulin degludec	A10AE06	626801BI, 626802BI, 626830BI, 626831BI
	insulin degludec and insulin aspart	A10AD06	626700BI
	insulin detemir	A10AE05	488701BI, 488730BI
	insulin glargine	A10AE04	461801BI, 461802BI, 461804BI, 461830BI, 461831BI, 461832BI
	insulin glulisine	A10AB06	484901BI, 484902BI, 484930BI, 484931BI
	insulin lispro	A10AB04	175301BI, 175302BI, 175330BI, 175331BI
		A10AD04	175303BI, 175304BI, 175332BI, 175333BI, 507401BI
Drugs affect immune system			

Class	Generic name	WHO-ATC code	Korean drug main ingredient code
Steroids	betamethasone	H02AB01	116401AT, 116501AT, 116502BI, 116530BI, 316100BI
	deflazacort	H02AB13	140801AT, 140802AT
	dexamethasone	H02AB02	141901AT, 141903AT, 141904AT, 142001BI, 142030BI, 142201BI, 142202BI, 142203BI, 142230BI, 142232BI, 142233BI
	fludrocortisone	H02AA02	160201AT
	hydrocortisone	H02AB09	170901AT, 170905AT, 170906AT, 171201BI, 171202BI
	methylprednisolone	H02AB04	193301AT, 193302AT, 193303AT, 193304AT, 193305AT, 193601BI, 193602BI, 193604BI
	prednisolone	H02AB06	217001AT, 217003AS, 217004AS, 217030AS, 217034AS, 217035AS, 217301BI, 217302BI, 217401AT, 622901AT, 622902AT, 622903AT
	triamcinolone	H02AB08	243201AT, 243202AT, 243203AT, 243301BI, 243303BI, 243305BI, 243335BI, 243336BI, 243337BI
Immunomodulators	abatacept	L04AA24	512201BI, 512202BI, 512230BI
	adalimumab	L04AB04	488401BI, 488430BI, 488431BI
	alemtuzumab	L04AA34	558902BI
	anakinra	L04AC03	517801BI
	azathioprine	L04AX01	112401AT
	basiliximab	L04AC02	359401BI
	cyclosporine	L04AD01	139201AC, 139201AL, 139201AT, 139202BI, 139204AC, 139204AT, 139205AC, 139230BI, 194701AC, 194701AL, 194701AT, 194702AC, 194702AT, 194703AC, 194730AL, 194731AL
	eculizumab	L04AA25	588501BI, 588530BI
	etanercept	L04AB01	455801BI, 455802BI, 455803BI, 455830BI, 455831BI
	fingolimod	L04AA27	615201AT
	golimumab	L04AB06	621201BI, 621202BI, 621203BI, 621230BI, 621231BI, 621232BI
	infliximab	L04AB02	383501BI

Class	Generic name	WHO-ATC code	Korean drug main ingredient code
Immunomodulators	leflunomide	L04AA13	434601AT, 434602AT
	lenalidomide	L04AX04	588201AC, 588201AT, 588202AC, 588202AT, 588203AC, 588203AT, 588204AC, 588204AT
	mizoribine	L04AX	196601AT, 196602AT
	muromonab-CD3	L04AA02	197701BI
	mycophenolic acid	L04AA06	197801AC, 197801AT, 197802AT, 197804AS, 197830AS, 451401AT, 451402AT
	natalizumab	L04AA23	622530BI
	pirfenidone	L04AX05	620301AT
	pomalidomide	L04AX06	628001AT, 628002AT, 628003AT, 628004AT
	secukinumab	L04AC10	644601BI, 644602BI
	sirolimus	L04AA10	485501AT, 485502AT
	tacrolimus	L04AD02	234201AC, 234201AT, 234202AC, 234202BI, 234203AC, 234203AT, 234203BI, 234204AC, 234204AT, 234205AC, 234205AT, 234206AC, 234206AT, 234207AC, 234207AT, 234208AT, 234230BI
	teriflunomide	L04AA31	624701AT
	thalidomide	L04AX02	485701AC, 485701AT, 485702AC, 485702AT
	tocilizumab	L04AC07	520401BI, 520402BI, 520403BI, 520404BI, 520430BI, 520431BI, 520432BI, 520433BI
	tofacitinib	L04AA29	627201AT
ustekinumab	L04AC05	615001BI, 615030BI	

2.7 층화 분석

전체 비노생식기감염군 및 요로감염군, 생식기감염군을 성별 및 연령, 세부 비노생식기감염 부위, 투여한 SGLT2 억제제의 종류로 군을 나눠 층화 분석을 실시하였다. 연령은 폐경기 전, 폐경기 이후, 노인 인구로 나누기 위해 50세 미만(추정 폐경기 전), 50-64세(추정 폐경기 후), 65세 이상으로 나누었다. 폐경기 여성의 경우 폐경 연령은 국민 건강 영양조사 2001-2014년 자료를 바탕으로 한 질병관리본부의 분석에서 계산된 49.3세를 바탕으로 [28], 데이터셋에서 구분이 가능한 50세로 설정하였다.

또한, 전체 비노생식기감염군 중 해당 감염에 대해 주사제형의 항균제, 항진균제 또는 항바이러스제를 사용한 환자를 심각한 비노생식기감염군으로 정의하고, 심각한 비노생식기감염군과 심각하지 않은 비노생식기감염군으로 군을 나눠 층화 분석을 실시하였다.

2.8 민감도 분석

처방중단 및 washout period의 정의가 연구 결과에 미칠 수 있는 영향을 고려하여, 다음과 같은 민감도 분석을 실시하였다.

첫째, SGLT2 억제제의 지속 사용을 정의하기 위한, 처방 간 공백이 허용 가능한 유예기간(grace period)를 30일 이외에 7일, 15일, 45일 미만으로 설정한 분석 결과를 각각 제시하였다.

둘째, 앞서 노출 기간의 설정에서 washout period를 7일 이외에 1일, 3일, 14일로 설정한 분석 결과를 각각 제시하였다.

2.9 통계 분석

SGLT2 억제제에 대해 비노생식기감염증 발생비 (incidence rate ratio, IRR)과 95% 신뢰구간 및 p-value를 총 노출기간 및 각 risk period에 대해 조건부 푸아송 회귀 모델을 사용하여 도출하였다. 분석 결과는 95% 신뢰구간 및 p-value와 함께 제시하였다. P-value는 양측 검정에서 0.05이하일 때 유의하다고 정의하였다.

모든 분석은 SAS Enterprise guide 7.15 (2017 SAS Institute, Cary, NC, USA) 프로그램을 이용하여 시행하였다.

3. 연구 결과

3.1 연구 대상자 선정 및 기초 특성 파악

건강보험심사평가원의 2016년 및 2017년의 전체 환자 데이터셋 및 고령 환자 데이터셋의 환자는 총합 4,955,984명이었으며, 당뇨병으로 진단받은 환자는 1,050,602명 이었다. 이 중 SGLT2 억제제가 한번이라도 처방된 환자는 총 24,024명이었으며, 비노생식기감염증이 진단되었으며, 같은 날 항생제를 처방된 환자는 593,879명이었다. 이 두 군의 교집합을 구한 결과 4,134명으로 SGLT2 억제제 사용자의 17.20%였다. 이 중 1-3월에만 SGLT2 억제제를 사용하였던 환자 75명, SGLT2 억제제를 사용하지 않은 기간이 없는 환자 1,110명을 제외하여, 최종적으로 2,949명의 환자가 분석 대상이 되었다(Figure 3).

연구에 포함된 환자의 기본 정보는 다음 표와 같다(Table 5). 전체 환자의 약 80%가 여성이었으며, 평균 SGLT2 억제제 사용 일수는 109.24 ± 76.50 일이었다.

투여된 SGLT2 억제제 중 dapagliflozin이 가장 많은 환자에서 투여되었으며(1,902명, 64.50%), empagliflozin(925명, 31.37%), ipragliflozin(321명, 10.89%)순으로 나타났다.

전체 비노생식기감염 중 심각한 비노생식기감염은 629명(21.33%)였으며, 요로감염은 517명(17.53%), 생식기감염은

164명(5.56%)였다. 심각하지 않은 비뇨생식기감염은 2,493명(84.54%)이었으며, 이중 요로감염은 1,629(55.24%), 생식기감염은 1,253명(42.49%)였다.

부위별로 비뇨생식기감염을 분류하였을 때, 요로감염은 2,057명(69.75%)이었으며 방광 감염(1,411명, 47.85%), 신장 감염(644명, 21.84%), 요도 감염(368명, 12.48%) 순으로 빈번하게 나타났다. 생식기감염은 1,393명(47.24%)으로, 외음질 감염(1,015명, 34.42%), 자궁 감염(603명, 20.45%), 전립선 감염(213명, 7.22%) 순서로 흔하게 나타났다.

당뇨병 치료제 중 metformin은 SGLT2 억제제 노출기간에서 948명(32.15%), SGLT2 억제제 비노출기간에서 1,700명(57.65%)에서 투여된 것이 확인되었으며, sulfonylurea 계열 약물은 SGLT2 억제제 노출기간에서 738명(25.03%), SGLT2 억제제 비노출기간에서 1,482명(50.25%)에서 투여된 것으로 확인되었다. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor 계열 약물의 경우 SGLT2 억제제 노출기간에는 188명(6.38%)에서 사용됨에 비해 SGLT2 억제제 비노출기간에는 1,352명(45.85%)이 사용하여 큰 차이를 보였다. Insulin에서도 SGLT2 억제제 노출기간에는 281명(9.53%)의 환자가 사용한 것에 비해, SGLT2 억제제 비노출기간에는 563명(19.09%)으로 더 많은 환자가 사용하는 경향을 보였다.

면역계에 영향을 주는 약물 중, 부신 피질 호르몬은 SGLT2 억제제

노출기간 동안 754명(25.57%)이 사용한 것에 비해 SGLT2 억제제 비노출기간에는 1,582명(53.65%)의 환자가 사용하였으며, 면역억제제를 사용한 환자는 SGLT2 억제제 노출기간 및 비노출기간에서 모두 1% 이하였다.

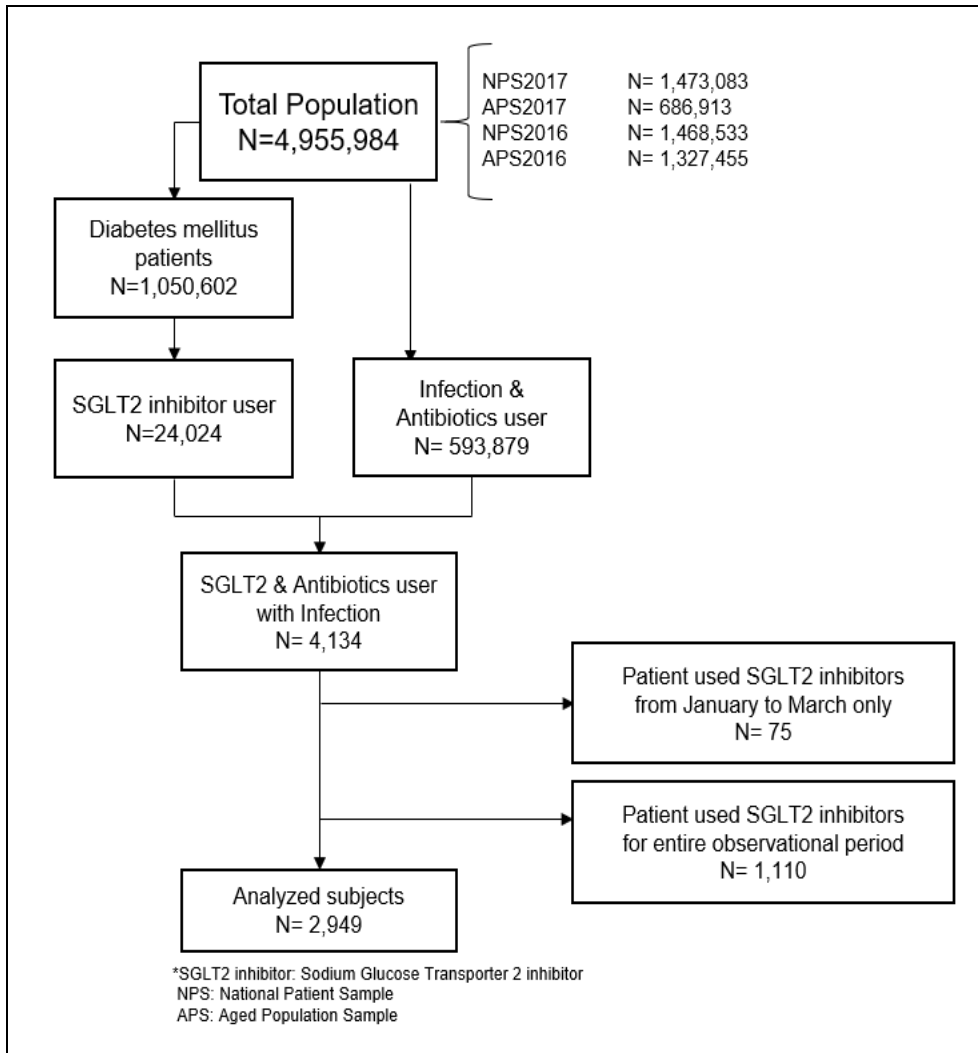


Figure 3 Patient selection process

Table 8 Patient Characteristics (N=2,949)

Sex	N (%)	
Male	579 (19.63%)	
Female	2370 (80.37%)	
Age group (years)		
<50	509 (17.26%)	
50-64	822 (27.87%)	
65-69	832 (23.13%)	
≥70	936 (31.74%)	
Year of cohort entry		
2016	1,583 (53.68%)	
2017	1,366 (46.32%)	
SGLT2 inhibitor use (days) Mean ± SD	109.24 ± 76.50	
SGLT2 inhibitor types[#]		
dapagliflozin	1,902 (64.50%)	
Empagliflozin	925 (31.37%)	
Ipragliflozin	321 (10.89%)	
Infection seriousness[§]		
Serious urogenital infections	629 (21.33%)	
urinary tract infections	517 (17.53%)	
genital infections	164 (5.56%)	
Non-serious urogenital infections	2,493 (84.54%)	
urinary tract infections	1,629 (55.24%)	
genital infections	1,253 (42.49%)	
Infection types[§]		
Urinary tract infections	2,057 (69.75%)	
Bladder	1,411 (47.85%)	
Renal	644 (21.84%)	
Urethral	368 (12.48%)	
Genital infections	1,393 (47.24%)	
Vulvovaginal	1,015 (34.42%)	
Uterus	603 (20.45%)	
Prostatic	213 (7.22%)	
Other*	29 (0.98%)	
Concomitant drug	Exposure period	Non-Exposure period
Antidiabetic drugs		
metformin	948 (32.15%)	1,700 (57.65%)
sulfonylureas	738 (25.03%)	1,482 (50.25%)
DPP-4 inhibitors	188 (6.38%)	1,352 (45.85%)

insulin	281 (9.53%)	563 (19.09%)
Drugs affecting immune system		
steroids	754 (25.57%)	1,582 (53.65%)
immunomodulators	3 (0.10%)	18 (0.61%)

SGLT2 inhibitor: Sodium glucose Co-Transporter 2 inhibitor, DPP-4 inhibitors: Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor

#: SGLT2 inhibitor use could be duplicated for one patient. \$: Multiple infection could occur in one patient.

*: Other includes perineum, granular, testis

3.2 비뇨생식기감염의 발생

총 관찰 기간 동안 2,294건의 비뇨생식기감염이 확인되었으며, 요로감염은 2,059건, 생식기감염은 1,482건이었다. 환자들이 SGLT2 억제제를 사용하지 않은 기간 동안의 전체 비뇨생식기감염의 발생율은 1.04 인-년이었으며, 요로감염의 발생율은 1.12 인-년, 생식기감염의 발생율은 1.09 인-년이었다. SGLT2 억제제를 사용한 기간 동안의 전체 비뇨생식기감염의 발생율은 1.27 인-년이었으며, 요로감염의 발생율은 1.32 인-년이었으며, 생식기감염의 발생율은 1.49 인-년이었다(Table 9).

SGLT2 억제제를 투여하지 않은 기간 대비 SGLT2 억제제 투여 기간의 전체 비뇨생식기감염의 IRR은 1.24 (95% CI 1.16-1.33)이었다. 요로감염의 SGLT2 억제제를 투여하지 않은 기간 대비 SGLT2 억제제 투여 기간의 IRR은 1.19(95% CI 1.10-1.30), 생식기감염의 IRR은 1.29 (95% CI 1.17-1.43)로 모든 감염에서 IRR이 유의하게 상승하였다(Table 10).

SGLT2 억제제의 총 투여기간을 투여 시작으로부터 7일 이내, 8일부터 14일, 15일부터 28일, 29일 이후로 나누어 분석한 결과, 전체 비뇨생식기감염의 경우 SGLT2 억제제 투여 시작 8일에서 14일 기간부터 IRR이 유의하게 상승하고(IRR 1.43, 95% CI 1.11-1.84), 투여시작 15-28일 기간에 가장 높은 IRR값을 보인 후(IRR 1.47, 95%

CI 1.23–1.75), 29일 이후에도 유의하게 높게 유지되었다(IRR 1.20, 95% CI 1.11–1.29). 한편 요로감염군에서는 SGLT2 억제제 투여시작 8일에서 14일 기간에서 가장 높은 IRR값을 보였으며(IRR 1.40, 95% CI 1.05–1.89), 이후 약간 감소하였으나 15–28일(IRR1.28, 95% CI 1.03–1.59), 29일 이후에도 지속적으로 유의하게 높게 유지되었다(IRR 1.15, 95% CI 1.06–1.26).

생식기감염군에서는 전체 비노생식기감염군과 유사하게 SGLT2 억제제 투여시작 8–14일째부터 IRR값이 유의하게 상승한 후(IRR 1.44, 95% CI 1.06–1.97) 15–28일째에 가장 높은 값을 나타냈으며(IRR 1.65, 95% CI 1.33–2.04), SGLT2 억제제 투여 시작 29일 이후에도 유의하게 높게 유지되었다(IRR 1.25, 95% CI 1.13–1.38).

Table 9 Incidence rate of urogenital infection, urinary tract infection and genital infection in SGLT2 inhibitors users (N=2,949).

Periods	N of event	Person-Days	Person-Years	Rate (Person-Year)
Total urogenital infections (N=2,949)				
Non-exposure period	2,294	802,017	2,197.31	1.04
Risk Period	1,188	341,700	936.16	1.27
1-7 days	72	23,365	64.01	1.12
8-14 days	79	22,734	62.28	1.27
15-28 days	168	41,780	114.47	1.47
≥29 days	869	253,821	695.40	1.25
Urinary tract infection (N=2,057)				
Non-exposure period	2,059	673,921	1,846.36	1.12
Risk Period	954	263,541	722.03	1.32
1-7 days	74	19,100	52.33	1.41
8-14 days	77	18,512	50.72	1.52
15-28 days	128	33,593	92.04	1.39
≥29 days	675	192,336	526.95	1.28
Genital infection (N=1,393)				
Non-exposure period	1,482	498,102	1,364.66	1.09
Risk Period	990	242,861	665.37	1.49
1-7 days	53	15,198	41.64	1.27
8-14 days	73	14,880	40.77	1.79
15-28 days	156	27,943	76.56	2.04
≥29 days	708	184,840	506.41	1.40

*Adjusted by metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor, Insulin, Steroid, immunomodulator use
IRR: Incidence rate ratio DPP-4i: Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor

Table 10 Incidence risk ratio of urogenital infection in SGLT2 inhibitors users by risk periods

Infection Types	Periods	Adjusted IRR*	p-value
Total urogenital infections	Non-exposure period	reference	NA
	Risk Period	1.24(1.16-1.33)	<.001
	1-7 days	1.18(0.91-1.53)	0.219
	8-14 days	1.43(1.11-1.84)	0.006
	15-28 days	1.47(1.23-1.75)	<.001
	≥29 days	1.20(1.11-1.29)	<.001
Urinary tract infection	Non-exposure period	reference	NA
	Risk Period	1.19(1.10-1.30)	<.001
	1-7 days	1.31(0.99-1.73)	0.060
	8-14 days	1.40(1.05-1.89)	0.024
	15-28 days	1.28(1.03-1.59)	0.026
	≥29 days	1.15(1.06-1.26)	0.002
Genital infections	Non-exposure period	reference	NA
	Risk Period	1.29(1.17-1.43)	<.001
	1-7 days	1.03(0.72-1.46)	0.886
	8-14 days	1.44(1.06-1.97)	0.020
	15-28 days	1.65(1.33-2.04)	<.001
	≥29 days	1.25(1.13-1.38)	<.001

*Adjusted by metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor, Insulin, Steroid, immunomodulator use

IRR: Incidence rate ratio DPP-4i: Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor

3.3 층화 분석

SGLT2 억제제의 비뇨생식기감염증에 대한 영향을 성별 및 연령, 사용 SGLT2 억제제 성분, 비뇨생식기감염부위에 따라 층화 분석하였다.

성별 및 연령에 따른 층화 분석에서 전체 비뇨생식기감염에 대한 분석결과, 여성에 한해서 SGLT2 억제제 사용에 의해 비뇨생식기감염 위험성이 유의하게 상승하였으며, 남성에서는 SGLT2 억제제 사용이 비뇨생식기감염증에 유의한 영향을 끼치지 않는 것으로 확인되었다. 특히 50세 이상 64세 미만인 폐경기 여성에서, SGLT2 억제제를 사용하지 않은 기간 대비 사용한 기간의 비뇨생식기감염의 위험성이 가장 높게 상승하였다(IRR 1.40 95% CI 1.21-1.61).

요로감염군의 분석 결과, 남성에서는 전체 비뇨생식기감염과 유사하게 유의하지 않았으며, 50세 이상의 여성에 한하여 SGLT2 억제제를 사용하지 않은 기간 대비 사용한 기간의 요로감염의 위험성이 유의하게 상승하였다. 50세에서 64세의 여성군과(IRR 1.26, 95% CI 1.06-1.50), 65세의 노인여성군(IRR 1.26, 95% CI 1.12-1.41)에서 IRR은 유사한 값으로 관찰되었다.

생식기감염군의 분석 결과, 50세 이상의 여성에서 SGLT2 억제제를 사용하지 않은 기간 대비 사용한 기간의 생식기감염의 위험성이 유의하게 상승하였다. 50세에서 64세의 여성 군에서 생식기감염의 위험성이 유의하게 상승하였으며 (IRR 1.54, 95% CI 1.26-1.88), 65세

이상의 여성 군에서도 유의하게 상승하였다(IRR 1.47, 95% CI 1.27–1.71). 50세 이하의 여성에 대해서는 SGLT2 억제제의 사용이 생식기감염의 위험성 상승에 유의한 영향을 끼치지 않았다. 남성 및 50세 이하의 여성에서, IRR값은 유의하지 않았다(Figure 4’).

감염 부위별 층화 분석에서는 외음질 감염(IRR 1.37, 95% CI 1.24–1.53), 자궁 감염(IRR 1.31, 95% CI 1.14–1.51), 신장감염(IRR 1.30, 95% CI 1.08–1.55), 요도감염(IRR 1.21, 95% CI 1.05–1.39), 방광염(IRR 1.16, 95% CI 1.06–1.27) 순으로 SGLT2 억제제를 사용하지 않은 기간 대비 사용한 기간의 감염의 위험성이 높게 상승하였다. 전립선 감염에 한하여, SGLT2 억제제 사용에 의해 감염의 위험성이 저하되었으나, 유의하지 않았다(IRR 0.80, 95% CI 0.60–1.07). 고환, 귀두, 회음부는 모두 합한 환자 수가 30명 이하로 매우 적었으며, 유의한 분석 결과가 관찰되지 않았다(Figure 5).

SGLT2 억제제 종류에 따른 층화 분석에서는 empagliflozin(IRR 1.33, 95% CI 1.15–1.53), dapagliflozin(IRR 1.22, 95% CI 1.12–1.34)에서 생식기감염의 위험성이 유의하게 상승하였으며, ipragliflozin에서는 유의한 경향이 확인되지 않았다. 요로감염군에도 유사한 경향이 나타났다. 생식기감염군에서는 세 SGLT2 억제제 종류 모두에서 IRR의 유의한 상승이 관찰되었다(Figure 6).

비뇨생식기감염의 심각도에 따른 층화 분석에서는 심각한

비뇨생식기감염군에서 비뇨생식기감염 전체의 위험성이 SGLT2 억제제를 사용하지 않는 기간 대비 사용하는 기간에 유의하게 상승하였다(IRR 1.31, 95% CI 1.10–1.55). 심각한 요로감염군 또한 IRR값의 상승을 보였으나(IRR 1.43, 95% CI 1.22–1.68), 심각한 생식기감염군에서는 SGLT2 억제제를 사용한 기간과 사용하지 않은 기간의 생식기감염의 위험성에 유의한 차이는 없었다(IRR 0.99, 95% CI 0.71–1.39).

심각하지 않은 비뇨생식기감염군의 경우, 비뇨생식기감염군에서 SGLT2 억제제 사용기간에 유의한 감염위험성의 상승이 확인되었다(IRR 1.22, 95% CI 1.14–1.32). 요로감염군(IRR 1.13, 95% CI 1.03–1.24) 및 생식기감염군(IRR 1.33, 95% CI 1.20–1.47) 모두에서 SGLT2 억제제 사용시의 유의한 감염 위험성의 상승이 확인되었으며, IRR값의 상승이 가장 높게 나타난 것은 생식기감염이었다(Figure 7).

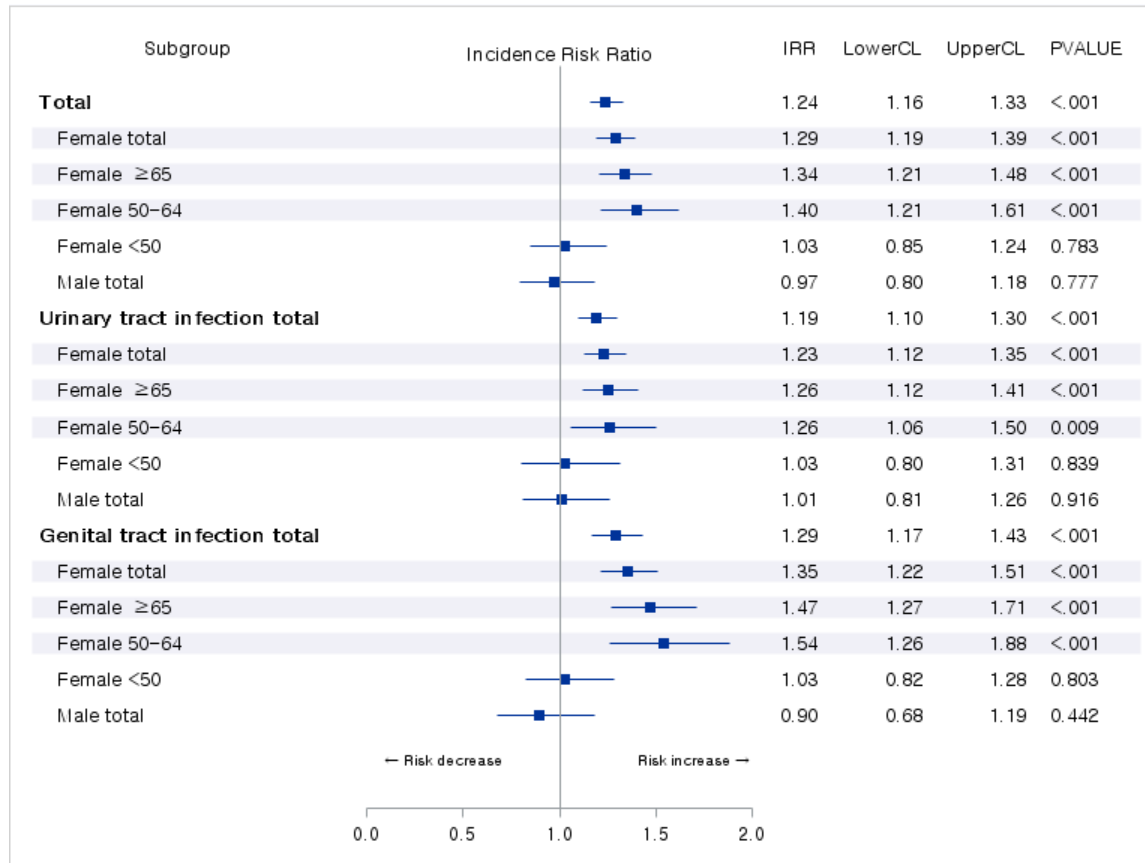


Figure 4 Incidence rate ratio of urogenital infection in SGLT2 inhibitors users by sex and age

*Incidence Risk Ratio (IRR) was adjusted by metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor, Insulin, Steroid, immunomodulator use

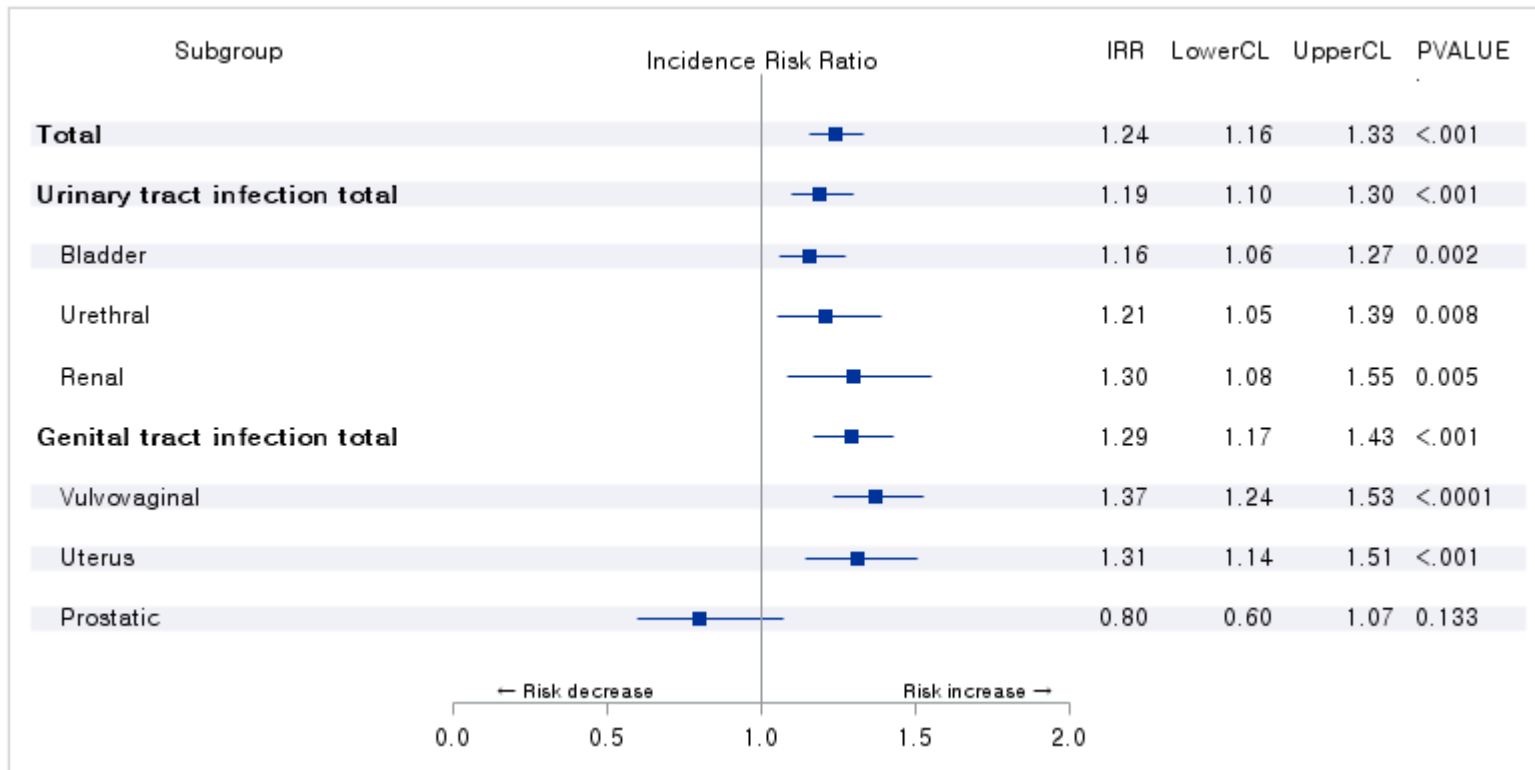


Figure 5 Incidence rate ratio of urogenital infection in SGLT2 inhibitor users by infection site

*Incidence Risk Ratio (IRR) was adjusted by metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor, Insulin, Steroid, immunomodulator use

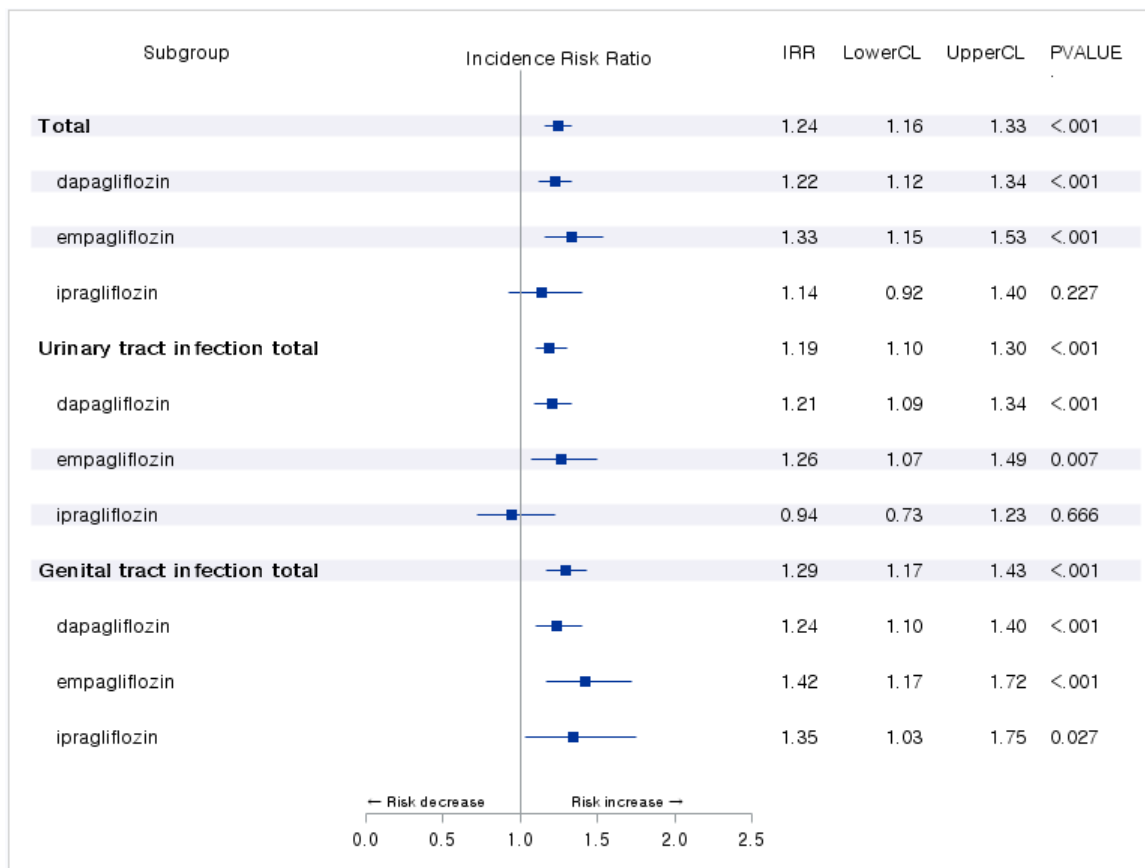


Figure 6 Incidence rate ratio of urogenital infection in SGLT2 inhibitors users by SGLT2 inhibitors type

*Incidence Risk Ratio (IRR) was adjusted by metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor, Insulin, Steroid, immunomodulator use

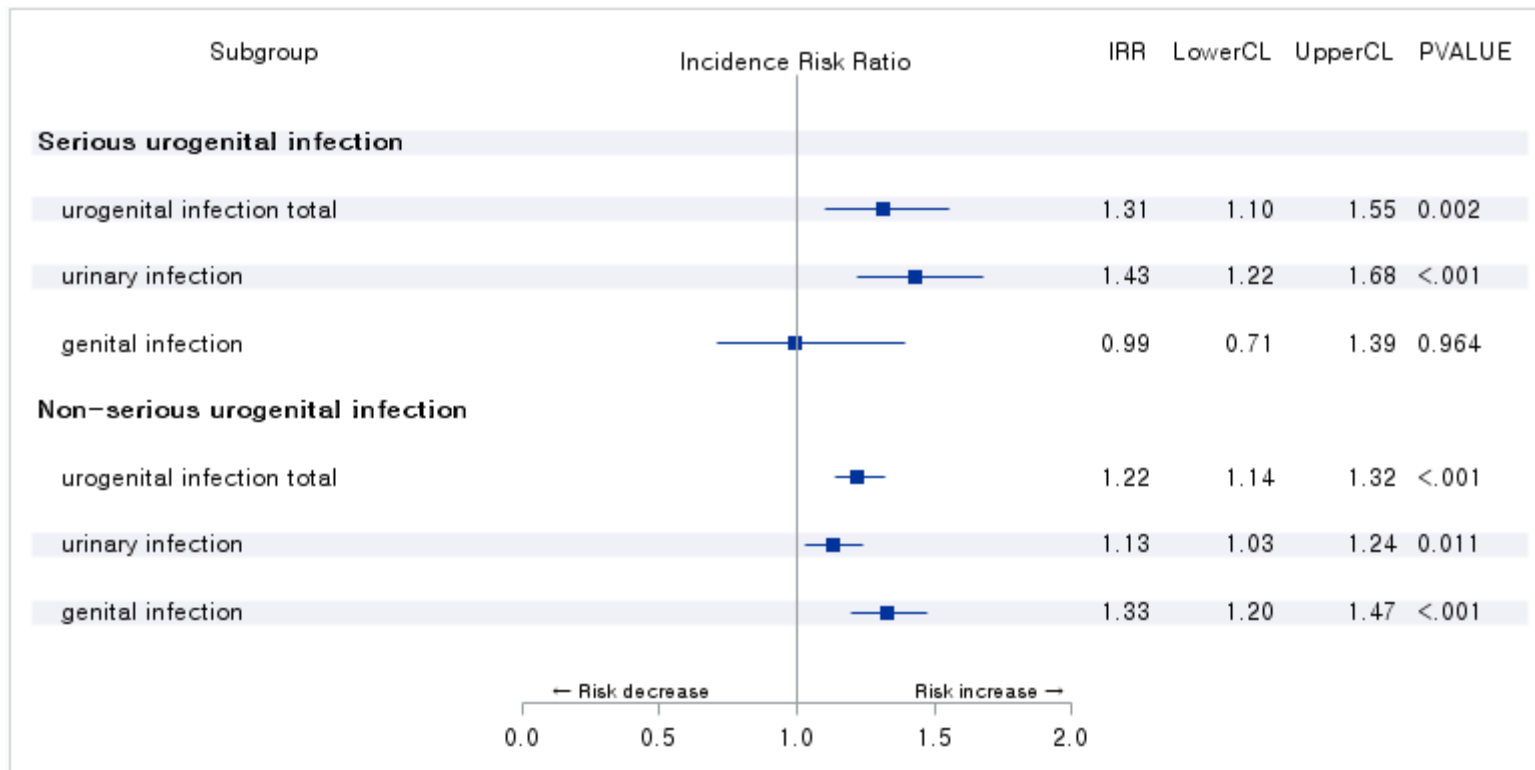


Figure 7 Incidence rate ratio of urogenital infection in SGLT2 inhibitors users by infection seriousness

*Incidence Risk Ratio (IRR) was adjusted by metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor, Insulin, Steroid, immunomodulator use

3.4 민감도 분석

SGLT2 억제제의 연속성을 정의함에 있어서 처방 간의 공백이 허용가능한 유예기간(grace period)을 본 연구에서는 30일로 설정하였는데, 이를 각각 7, 15, 45일 미만으로 설정하여 민감도 분석을 시행하였다. 전체 비노생식기감염군에 대한 민감도분석에서는 모든 유예기간 설정에서 전체 SGLT2 억제제 노출기간에서의 IRR의 유의한 상승이 확인되었으며, 15-28일째부터 유의하게 IRR값이 상승하는 경향도 동일하였다(Table 11).

요로감염군을 따로 분리하여 유예기간 민감도 분석을 시행한 결과, 유예기간 15일 및 30일 설정에서는 SGLT2 억제제 투여 8-14일째에 가장 높은 IRR값이 확인되었으며, 이후에도 유지되는 경향을 보였으나, 7일 및 45일 설정에서는 이러한 경향은 확인되지 않았다.

생식기감염군에 대한 유예기간 민감도 분석 결과에서는 모든 유예기간 설정에서 전체 SGLT2 억제제 사용 기간이 사용하지 않은 기간 대비 유의하게 감염위험성에 대한 IRR값이 상승하였으며, SGLT2 억제제 투여 시작 8-14일째부터 IRR값의 상승이 유의하게 나타나고 15-28일째에 가장 높게 나타났다(Table 11).

Washout period를 변경한 비노생식기감염군의 민감도 분석결과, 1일,

3일, 14일 설정에서 SGLT2 억제제 투여 시작 15-28일째부터 IRR값이 상승하는 것이 확인되었으며, 7일 설정에 한하여 SGLT2 억제제 투여시작 8일부터 IRR값의 상승이 확인되었다. 요로감염군의 washout period 민감도 분석에서는 washout period를 1일로 설정한 분석 결과를 제외하고, 3일, 7일, 14일로 설정한 분석 결과에서 SGLT2 투여 시작 8일째부터 IRR값이 상승하는 것이 확인이 되었다.

생식기감염군의 washout period 민감도 분석에서는 모든 설정에서 전체 SGLT2 억제제 노출기간 및 투여시작 8-14일째, 15-28일째, 28일째 이후에 유의한 IRR값의 상승이 확인되었다(Table 12).

Table 11 Sensitivity analysis by grace period variation

Infection types	Grace period	Risk Period	IRR*	p-value
Total urogenital infection	7 days	total risk period	1.19(1.11-1.27)	<.001
		1-7 days	1.06(0.85-1.33)	0.600
		8-14 days	1.19(0.95-1.49)	0.123
		15-28 days	1.32(1.13-1.54)	<.001
		≥29 days	1.18(1.10-1.27)	<.001
	15 days	total risk period	1.20(1.12-1.28)	<.001
		1-7 days	1.04(0.83-1.32)	0.720
		8-14days	1.22(0.97-1.53)	0.084
		15-28 days	1.36(1.16-1.60)	<.001
		≥29 days	1.18(1.10-1.27)	<.001
	30 days	total risk period	1.24(1.16-1.33)	<.001
		1-7 days	1.18(0.91-1.53)	0.219
		8-14 days	1.43(1.11-1.84)	0.006
		15-28 days	1.47(1.23-1.75)	<.001
		≥29 days	1.20(1.11-1.29)	<.001
	45 days	total risk period	1.22(1.13-1.30)	<.001
		1-7 days	1.08(0.85-1.37)	0.515
		8-14 days	1.22(0.97-1.53)	0.092
		15-28 days	1.41(1.20-1.65)	<.001
		≥29 days	1.20(1.11-1.29)	<.001
Urinary tract infection	7 days	total risk period	1.19(1.1-1.30)	<.001
		1-7 days	1.3(0.99-1.71)	0.062
		8-14 days	1.43(1.06-1.94)	0.021
		15-28 days	1.23(0.99-1.52)	0.063
		≥29 days	1.16(1.06-1.27)	0.002
	15 days	total risk period	1.19(1.09-1.29)	<.001
		1-7 days	1.31(0.99-1.73)	0.056
		8-14days	1.41(1.03-1.92)	0.031
		15-28 days	1.25(1.01-1.56)	0.045
		≥29 days	1.15(1.05-1.26)	0.003
	30 days	total risk period	1.19(1.10-1.30)	<.001
		1-7 days	1.31(0.99-1.73)	0.060
		8-14 days	1.40(1.05-1.89)	0.024
		15-28 days	1.28(1.03-1.59)	0.026
		≥29 days	1.15(1.06-1.26)	0.002
	45 days	total risk period	1.20(1.10-1.30)	<.001
		1-7 days	1.34(1.01-1.77)	0.043
		8-14 days	1.38(1.02-1.87)	0.036

		15-28 days	1.31(1.05-1.63)	0.016
		≥29 days	1.16(1.06-1.27)	0.001
Genital infection		total risk period	1.28(1.16-1.42)	<.001
		1-7 days	0.98(0.69-1.39)	0.906
	7 days	8-14 days	1.49(1.11-2.00)	0.008
		15-28 days	1.58(1.27-1.95)	<.001
		≥29 days	1.24(1.12-1.38)	<.001
		total risk period	1.29(1.17-1.43)	<.001
		1-7 days	1.01(0.71-1.43)	0.968
	15 days	8-14days	1.47(1.09-1.99)	0.012
		15-28 days	1.66(1.34-2.05)	<.001
		≥29 days	1.24(1.12-1.38)	<.001
		total risk period	1.29(1.17-1.43)	<.001
		1-7 days	1.03(0.72-1.46)	0.886
	30 days	8-14 days	1.44(1.06-1.97)	0.020
		15-28 days	1.65(1.33-2.04)	<.001
		≥29 days	1.25(1.13-1.38)	<.001
		total risk period	1.31(1.19-1.45)	<.001
	1-7 days	1.05(0.74-1.50)	0.77	
45 days	8-14 days	1.48(1.09-2.02)	0.013	
	15-28 days	1.70(1.37-2.10)	<.001	
	≥29 days	1.26(1.14-1.40)	<.001	

*Adjusted by metformin Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor, insulin, steroid, immunomodulator use

Table 12 Sensitivity analysis by washout period variation

Infection types	Washout period	Risk Period	IRR*	p-value
Total urogenital infection	1 days	total risk period	1.18(1.1-1.26)	<0.001
		1-7 days	1.09(0.86-1.37)	0.472
		8-14 days	1.01(0.79-1.29)	0.936
		15-28 days	1.38(1.18-1.61)	<0.001
		≥29 days	1.17(1.09-1.26)	<0.001
	3 days	total risk period	1.20(1.12-1.29)	<0.001
		1-7 days	1.05(0.83-1.33)	0.706
		8-14days	1.17(0.93-1.48)	0.180
		15-28 days	1.38(1.18-1.62)	<0.001
		≥29 days	1.19(1.11-1.28)	<0.001
	7 days	total risk period	1.24(1.16-1.33)	<.001
		1-7 days	1.18(0.91-1.53)	0.219
		8-14 days	1.43(1.11-1.84)	0.006
		15-28 days	1.47(1.23-1.75)	<.001
		≥29 days	1.20(1.11-1.29)	<.001
	14 days	total risk period	1.21(1.13-1.3)	<0.001
		1-7 days	1.09(0.86-1.37)	0.490
		8-14 days	1.19(0.94-1.5)	0.145
		15-28 days	1.41(1.2-1.65)	<0.001
		≥29 days	1.2(1.11-1.29)	<0.001
Urinary tract infection	1 days	total risk period	1.04(1.05-1.24)	0.003
		1-7 days	1.16(0.92-1.63)	0.172
		8-14 days	1.18(0.75-1.43)	0.845
		15-28 days	1.12(1.04-1.61)	0.022
		≥29 days	1.05(1.02-1.23)	0.019
	3 days	total risk period	1.04(1.09-1.28)	<.001
		1-7 days	1.16(0.96-1.68)	0.100
		8-14days	1.16(1.02-1.85)	0.038
		15-28 days	1.12(1.02-1.58)	0.036
		≥29 days	1.05(1.05-1.25)	0.003
	7 days	total risk period	1.19(1.1-1.3)	<.001
		1-7 days	1.31(0.99-1.73)	0.060
		8-14 days	1.4(1.05-1.89)	0.024
		15-28 days	1.28(1.03-1.59)	0.026
		≥29 days	1.15(1.06-1.26)	0.002
	14 days	total risk period	1.04(1.1-1.3)	<.001
		1-7 days	1.15(0.99-1.74)	0.058

	14 days	8-14 days	1.16(1.04-1.89)	0.027
		15-28 days	1.12(1.06-1.64)	0.012
		≥29 days	1.05(1.05-1.26)	0.002
Genital infection		total risk period	1.31(1.18-1.45)	<.001
		1-7 days	1.02(0.71-1.46)	0.921
	1 days	8-14 days	1.47(1.06-2.02)	0.019
		15-28 days	1.66(1.33-2.07)	<.001
		≥29 days	1.27(1.14-1.41)	<.001
		total risk period	1.29(1.16-1.42)	<.001
		1-7 days	1.02(0.72-1.45)	0.896
	3 days	8-14days	1.4(1.02-1.92)	0.035
		15-28 days	1.64(1.32-2.03)	<.001
		≥29 days	1.24(1.12-1.38)	<.001
		total risk period	1.29(1.17-1.43)	<.001
		1-7 days	1.03(0.72-1.46)	0.886
	7 days	8-14 days	1.44(1.06-1.97)	0.020
		15-28 days	1.65(1.33-2.04)	<.001
		≥29 days	1.25(1.13-1.38)	<.001
	total risk period	1.29(1.17-1.43)	<.001	
	1-7 days	1.05(0.74-1.49)	0.772	
14 days	8-14 days	1.39(1.01-1.91)	0.040	
	15-28 days	1.67(1.35-2.07)	<.001	
	≥29 days	1.25(1.13-1.38)	<.001	

*Adjusted by metformin Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor, insulin, steroid, immunomodulator use

4. 고찰

본 연구는 건강보험심사평가원의 2016년, 2017년의 환자표본 데이터셋을 이용한 자가-대조군 연구를 수행하여, 일상 진료 상황에서 SGLT2 억제제의 사용이 비뇨생식기감염과 요로감염, 생식기감염에 미치는 영향을 확인하였다.

본 연구의 분석 결과, SGLT2 억제제를 사용하지 않은 기간에 비하여 사용한 전체 기간에서의 전체 비뇨생식기감염증의 위험성이 약 24% 유의하게 상승하는 것이 확인되었다(IRR 1.24 (95% CI 1.16-1.33)). 이는 기존의 연구에서 SGLT2 억제제를 사용하는 환자에서 비뇨생식기감염증 위험성 보고와 일치하는 결과이다. Johnsson등에 의한 dapagliflozin에 대한 최대 24주동안 진행된 12건의 이중 맹검 대조 임상시험의 통합 분석 결과에 따르면, dapagliflozin을 투여한 환자는 위약군에 비해 요로감염의 발생율이 유의하게 높게 나타났다(dapagliflozin 10mg vs 5mg vs 위약, 5.7% vs 4.3% vs 3.7%). 또한, 생식기감염에서도 dapagliflozin 투여 환자군에서, 생식기감염의 위험성이 위약군에 비하여 높음이 확인되었다(dapagliflozin 10mg vs 5mg vs 위약, 4.8% vs 5.7% vs 0.9%). [14, 15].

본 분석에서 요로감염군과 생식기감염군을 나누어 분석하였을 때, 요로감염 및 생식기감염 모두 SGLT2 억제제의 사용에 의한 감염

위험성의 유의한 상승이 확인되었으며, 생식기감염군에서 IRR값이 더 크게 상승한 것이 확인되었다(요로감염군 IRR 1.19, 95% CI 1.10–1.30, 생식기감염군 IRR 1.29, 95% CI 1.17–1.43). 이와 같은 경향은 기존의 연구에서도 관찰된 바 있다. 2015년, Liu 등은 SGLT2 억제제 안전성에 대한 무작위 대조군 임상 시험 13건에 대해 출판된 14건의 문헌에 대한 메타 분석을 통하여, SGLT2 억제제의 사용이 위약군 대비 요로감염의 위험성은 약 1.48배, 생식기감염의 위험성은 약 4.3배로 상승시키며(Urinary infection OR(odds ratio) 1.48, 95%CI 1.17–1.86, genital tract infection OR 4.20, 95% CI 2.33–7655) 기타 경구 혈당강하제 대비 요로감염의 위험성은 유의하지 않았으나(OR 1.19, 95% CI 0.99–1.43), 생식기감염의 위험성을 약 5.72배로 상승시킴을 보고하였다(OR 5.72, 95% CI 4.34–7.53) [29]. 그러나 한편 2017년에 발표된 9개의 무작위 대조 임상시험에 대한 체계적 문헌 고찰에 따르면, SGLT2 억제제 사용 환자군은 대조군에 비해 생식기감염의 위험이 상승하였던 반면(OR 2.96, 95%CI 1.05–8.37), 요로감염의 위험성은 대조군과 비교하여 유의한 차이가 없었다(OR 1.34, 95% CI 0.79–2.27) [30]. 이와 같은 두 연구와, 본 분석의 결과를 같이 고려하였을 때, SGLT2 억제제는 요로감염 및 생식기감염 모두에 유의한 영향을 미치며, 생식기감염 위험성에 대한 영향이 더 크다고 할 수 있다.

SGLT2 억제제 시작일로부터의 기간에 따라 전체 비뇨생식기감염증의 위험성을 분석한 결과, SGLT2 억제제 투여 전체 기간 및 시작 후 8일부터 유의하게 위험성이 상승하고, 투여시작 15–28일 시점에서 약

가장 높게 상승하는 것이 확인되었다(IRR 1.47, 95% CI 1.23–1.75). 요로감염군의 경우 가장 감염의 위험성이 높게 나타난 것은 SGLT2 억제제 투여시작 8–14일 시점이었으며(IRR 1.40, 95% CI 1.05–1.89), 생식기감염군의 경우 투여시작 15–28일 시점에 생식기감염증의 위험성 상승의 최고치가 확인되었으며(IRR 1.65, 95% CI 1.33–2.04) 29일 이후에도 유의하게 높게 유지되었다. 이것은 기존에 발표된, 노인 인구에서 SGLT2 억제제 사용 시작 후 30일 이내에 baseline 기간 대비 생식기 진균증의 위험성이 가장 높으며, 이후 60일, 90일 기간에도 유의하게 높게 유지된다는 연구 결과와 맥락을 같이 한다고 볼 수 있다(30일 vs 60일 vs 120일, Hazard ratio, 2.47 vs 2.28 vs 2.18) [31].

층화 분석을 통하여 SGLT2 억제제의 비뇨생식기감염증 위험성에 대한 영향이 높게 나타난 환자군을 확인하였다. 전체 비뇨생식기감염 위험성에 대한 성별 및 연령별 층화 분석에서는 50세 이상의 여성, 특히 초기 폐경기에 속하는 50세에서 64세의 여성에서 SGLT2 억제제의 비뇨생식기감염증에 대한 위험성이 가장 크게 상승하였다(IRR 1.40, 95% CI 1.21–1.61). 한편 남성에서는 SGLT2 억제제의 사용이 비뇨생식기감염증의 위험성에 유의한 영향을 미치지 않은 것으로 분석되었다. 요로감염군에 대한 성별 및 연령별 층화 분석에도 50세 이상의 여성에 한하여 IRR값의 유의한 상승이 확인되었으며, 50세–64세 여성과, 65세 이상의 여성의 IRR값은 유사하였다. 생식기감염군에서도 50세 이상 여성에서 SGLT2 억제제에 의한 생식기감염의 위험성이 유의하게 상승하였으며, 특히 50세–64세

여성에서 상승폭이 가장 높게 나타났다. 모든 군에서 남성은 유의한 IRR값의 변화를 보이지 않았다.

기존에 발표된 요로감염 발생률에 관한 연구에서, 당뇨병 여성의 요로감염 발생율이 당뇨병 남성 보다 약 3배 높음[11], 폐경기 여성은 외음질부의 건조, 질 위축 등으로 인해 감염에 취약하다[32]는 잘 알려진 사실과 본 연구 결과 폐경기로 고려되는 세 이상의 여성이 SGLT2 억제제에 의한 비노생식기감염증의 위험성이 높아지는 결과는 일관된 결과이다. 또한 SGLT2 억제제와 비노생식기감염에 관한 무작위 대조 임상시험에 대한 메타분석에서, 여성은 남성에 비해 요로감염증이 empagliflozin에서 OR 4.92(95% CI 4.22-5.74, p-value= 0.082), dapagliflozin에서 OR 3.08 (95% CI 2.08-4.55, p-value=0.664)로 더 높게 나타난 결과[33]와도 일치한다.

비노생식기감염 부위에 따른 층화 분석에서, 전립선 및 고환의 감염을 제외하고 모든 군에서 SGLT2 억제제 사용에 의해 유의하게 감염의 위험성이 상승되었다. 요로감염군에서는 신장감염, 요로감염, 방광감염 순서로 IRR값의 상승이 유의하게 나타났으며, 생식기감염 중 외음질 및 자궁(자궁 경부를 포함)위치의 감염이 SGLT2 억제제의 사용으로 인해 위험성이 상승되었다. 당뇨병이 있는 남성 대비 당뇨병이 있는 여성에서 비노생식기감염의 전반적인 위험성이 높은 점을 감안하였을 때[11], 여성 생식기인 외음질 및 자궁에서 감염 위험성이 높은 것이 일부 설명 가능하다.

SGLT2 억제제의 종류에 따른 층화 분석 결과에서, 전체 비노생식기감염에서 dapagliflozin과 empagliflozin에서는 유의하게 위험성이 높게 나타난 것에 비해, ipragliflozin에서는 유의하지 않았다. 요로감염군에서도 이러한 경향은 동일하였다. 한편, 생식기감염군을 대상으로 SGLT2 억제제 종류에 따른 층화 분석 결과, 모든 SGLT2 억제제 사용군에서 SGLT2 억제제 사용 기간에서의 생식기감염 위험성의 상승이 확인되었다. Zaccardi 등에 의하여 발표된 체계적 문헌 고찰 및 네트워크 메타분석에 따르면, empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin 투여 군 간에 생식기감염의 위험성은 유의한 차이가 없었으며, 모든 군에서 위약 대비 생식기감염의 위험성을 상승시켰다[34]. 본 연구에서 사용한 데이터셋은 2016년 및 2017년에 진료를 받은 환자들을 대상으로 하고 있는데, ipragliflozin은 전체 비노생식기감염군 및 요로감염군에서 유의한 결과를 관찰하기에는 환자수가 충분하지 않았던 것으로 생각된다.

비노생식기감염의 심각도에 따른 층화 분석결과, 심각한 비노생식기감염 및 요로감염은 SGLT2 억제제 사용 기간에 감염의 위험성이 상승되는 것이 관찰되었다. 한편, 심각한 생식기감염에서는 유의한 IRR값의 상승이 확인되지 않았다. 심각하지 않은 비노생식기감염의 경우, 전체 비노생식기감염 및 요로감염, 생식기감염 모두에서 SGLT2 억제제 사용기간에 사용하지 않은 기간 대비 감염의 위험성이 상승하는 것이 확인되었다. 즉, SGLT2 억제제의 사용은 요로감염의 경우 심각한 감염 및 심각하지 않은 감염 모두의 위험성을

상승시킬 수 있으나, 생식기감염의 경우 심각하지 않은 감염에 한하여 위험성을 상승시키는 것으로 추정해 볼 수 있다. Nyirjesy 등의 연구에 따르면, canagliflozin을 투여하고 외음질염이 나타난 전체 여성에서 의사의 평가에 따른 외음질염의 심각도는 경증에서 중등증였으며, 중증 외음질염은 확인되지 않았다[35]. Johnsson등의 연구에 따르면, SGLT2 억제제를 투여한 전체 3152명의 환자 중 생식기감염증에 의해 약을 중단한 것은 2명이었으며, 요로감염에 의해 약을 중단한 것은 8명이었다[14, 15]. 또한 심각한 생식기 감염을 실제 의사가 판단한 중증도가 아닌 주사용 감염치료제 사용으로 정의한 것의 한계점, 심각한 생식기감염의 발생율이 높지 않음도 그 원인을 일부 설명할 수 있다.

본 연구는 최초의 SGLT2 억제제와 비뇨생식기감염증에 대한 자가-대조군 연구라는 점에서 의의가 있다. 자가-대조군 연구는 백신의 안전성을 확인하기 위해 만들어진 연구 모델로, 한 환자 내에서 관심 노출이 일어난 기간과 일어나지 않은 기간을 비교하기 때문에, 공존 질환이나 병용 약물 및 생활 습관, 기타 교란 인자를 보정한 상태에서 관심 노출과 결과 변수의 영향을 확인할 수 있다. 결과 변수의 정의 및 관심 노출의 정의에 의해 결과가 비뿔 될 가능성을 배제하기 위하여, 본 연구에서는 노출 기간의 유예기간(grace period) 및 washout period를 처음에 설정했던 30일 및 7일 이외의 조건으로 변경하여 제시하였는데, 전체 비뇨생식기감염 및 생식기감염에서는 분석결과가 일관성을 보였으나, 요로감염에서는 설정에 따른 차이가 확인되었다.

본 연구는 몇 가지 한계점이 있다. 첫째로, 자가-대조군 연구 모델

디자인은 관심 이벤트가 발생한 환자만을 관찰하는 디자인으로, 환자군의 선정에 있어 치우침의 가능성을 배제할 수 없다. 둘째로, 디자인 특성상 비뇨생식기감염증의 위험인자를 직접적으로 확인하는 것이 불가능하다. 층화 분석을 통해 이를 간접적으로 확인하였으나, 실제 비뇨생식기 위험 환자군을 선정하기 위한 위험인자는 사례 대조군 연구를 통하여 도출해야 할 것이다. 셋째로, 본 연구에서 사용한 데이터셋은 전체 환자의 의료 정보에서 일부를 추출한 환자 표본자료로, 각 환자의 대표성에 따라 가중치가 적용되어야 하나, 본 분석에서는 이를 적용하지 않았다.

그럼에도 불구하고 본 연구는 실제 임상 현장에서 개인 간 교란변수의 영향을 보정한 상태에서 SGLT2 억제제의 비뇨생식기감염에 대한 위험성의 영향을 분석하였다는 점에서 의의가 있다. 특히 50세에서 64세 사이의 폐경기 여성 군에서 SGLT2 억제제의 투여를 시작할 때, 생식기감염 모니터링 시기를 결정하기 위한 참고자료가 될 수 있을 것이다.

5. 요약 및 결론

본 연구에서는 건강보험심사평가원의 진료비 청구자료를 이용하여 SGLT2 억제제가 비뇨생식기감염, 요로감염 및 생식기감염의 위험성에 미치는 영향을 확인하기 위한 자가-대조군 연구를 수행하였다. 본 연구 결과, 비뇨생식기감염증을 경험한 개인내에서 SGLT2 억제제 (dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin)의 사용기간에 사용하지 않는 기간 대비 비뇨생식기감염증의 위험성이 상승함을 확인하였다. 요로감염증에서는 전체 분석 및 기간별 분석, 층화 분석에서 유의한 감염증의 위험의 상승이 관찰되었으며, 심각한 요로감염증 및 심각하지 않은 요로감염증 모두에서 위험의 상승이 유의하게 관찰되었다. 생식기감염증은 전체 분석 및 기간별 분석, 층화 분석에서 모두 위험성이 상승하는 경향을 보였으나, 심각한 생식기감염증에서는 유의한 감염증의 위험성이 관찰되지 않았다. 특히 폐경기 여성 환자에서 SGLT2 억제제 투여 시작 후 8-14일시점에 요로감염의 위험성, 15-28일 시점에서 생식기감염의 위험성이 가장 높이 상승하고, 두 감염 모두 다 감염위험성의 상승이 29일 이후에도 유의하게 유지되는 것이 확인되었다. 이러한 환자 군에서 SGLT2 억제제를 투여할 때의 요로감염 및 생식기감염 모니터링에, 본 연구의 결과가 참고가 될 수 있을 것이다.

참고 문헌

1. Jabbour, S.A. and B.J. Goldstein, *Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: Blocking Renal Tubular Reabsorption of Glucose to Improve Glycaemic Control in Patients with Diabetes*. International Journal of Clinical Practice, 2008. **62**(8): p. 1279-84.
2. EMA(EuropeanMedicinesAgency). *Forxiga European Medicines Agency*. 2012 2020.01.14 [cited 2020 07.04]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga#authorisation-details-section>.
3. 보건복지부, *보건복지부 고시 2014년 140호*. 2014년.
4. Anderson, S.L. and J.C. Marrs, *Dapagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes*. Annals of Pharmacotherapy, 2012. **46**(4): p. 590-98.
5. Ferrannini, E., S.J. Ramos, A. Salsali, et al., *Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients with Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial*. Diabetes Care, 2010. **33**(10): p. 2217-24.
6. Bailey, C.J., J.L. Gross, A. Pieters, et al., *Effect of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control with Metformin: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. The Lancet, 2010. **375**(9733): p. 2223-33.
7. McMurray, J.J., S.D. Solomon, S.E. Inzucchi, et al., *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. New England Journal of Medicine, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.
8. FDA. *Fda Approves New Treatment for a Type of Heart Failure*. 2020

[cited 2020 05.05]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure>.

9. Geerlings, S., V. Fonseca, D. Castro-Diaz, et al., *Genital and Urinary Tract Infections in Diabetes: Impact of Pharmacologically-Induced Glucosuria*. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2014. **103**(3): p. 373-81.
10. Geerlings, S.E., R. Meiland, E.C. Van Lith, et al., *Adherence of Type 1-Fimbriated Escherichia Coli to Uroepithelial Cells: More in Diabetic Women Than in Control Subjects*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(8): p. 1405-09.
11. Hirji, I., S.W. Andersson, Z. Guo, et al., *Incidence of Genital Infection among Patients with Type 2 Diabetes in the Uk General Practice Research Database*. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2012. **26**(6): p. 501-05.
12. Chaplin, S., *Sglt2 Inhibitors and Risk of Genitourinary Infections*. *Prescriber*, 2016. **27**(12): p. 26-30.
13. Geerlings, S.E., E.C. Brouwer, K.C. Van Kessel, et al., *Cytokine Secretion Is Impaired in Women with Diabetes Mellitus*. *European Journal of Clinical Investigation*, 2000. **30**(11): p. 995-1001.
14. Johnsson, K.M., A. Ptaszynska, B. Schmitz, et al., *Urinary Tract Infections in Patients with Diabetes Treated with Dapagliflozin*. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2013. **27**(5): p. 473-8.
15. Johnsson, K.M., A. Ptaszynska, B. Schmitz, et al., *Vulvovaginitis and Balanitis in Patients with Diabetes Treated with Dapagliflozin*. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2013. **27**(5): p. 479-84.
16. Lee, H.W., S.J. Moon, H.S. Han, et al., *The Effect and Safety of*

- Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: A Single-Institution Pharmacovigilance Review*. The Journal of Korean Diabetes, 2017. **18**(4): p. 275-83.
17. FDA, *Drug Safety Communication: Fda Revises Labels of Sglt2 Inhibitors for Diabetes to Include Warnings About Too Much Acid in the Blood and Serious Urinary Tract Infections*, F.d.c. letter, Editor. 2015.
 18. Donnan, J.R., C.A. Grandy, E. Chibrikov, et al., *Comparative Safety of the Sodium Glucose Co-Transporter 2 (Sglt2) Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis*. BMJ Open, 2019. **9**(1).
 19. Liu, J., L. Li, S. Li, et al., *Effects of Sglt2 Inhibitors on Utis and Genital Infections in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Scientific Reports, 2017. **7**(1): p. 1-11.
 20. Petersen, I., I. Douglas, and H. Whitaker, *Self Controlled Case Series Methods: An Alternative to Standard Epidemiological Study Designs*. BMJ, 2016. **354**: p. i4515.
 21. Gandhi, J., G. Dagur, K. Warren, et al., *Genitourinary Complications of Diabetes Mellitus: An Overview of Pathogenesis, Evaluation, and Management*. Current Diabetes Reviews, 2017. **13**(5): p. 498-518.
 22. Bonkat, G., R. Pickard, R. Bartoletti, et al., *Urological Infections: Eau Guidelines*. URL: <http://uroweb.org/guideline/urological-in-fectiions>, 2018.
 23. Chaplin, S., *Antimicrobial Prescribing for Urinary Tract Infections*. Prescriber, 2019. **30**(6): p. 33-36.
 24. Gilbert, D.N., *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2011*. Antimicrobial Therapy, 2011: p. 20-25, 30-32.
 25. Astellas, *Suglat Tablets Drug Interview Form*. 2018.

26. AstraZeneca Pharmaceuticals, L., *Highlights of Prescribing Information of Farxiga(Dapagliflozin), for Oral Use*. 2018.
27. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, I. *Highlights of Prescribing Information of Jardiance(Empagliflozin) Tablets, for Oral Use*. 2014.
28. 질병관리본부, *폐경나이에 영향을 미치는 요인 _ 흡연, 체질량지수, 출산경험*. 2018.
29. Liu, X.-Y., N. Zhang, R. Chen, et al., *Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials for 1 to 2 Years*. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2015. **29**(8): p. 1295-303.
30. Yang, Y., S. Chen, H. Pan, et al., *Safety and Efficiency of Sgl2 Inhibitor Combining with Insulin in Subjects with Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Medicine*, 2017. **96**(21).
31. Lega, I.C., S.E. Bronskill, M.A. Campitelli, et al., *Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Genital Mycotic and Urinary Tract Infection: A Population-Based Study of Older Women and Men with Diabetes*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2019. **21**(11): p. 2394-404.
32. Huang, A.J., E.E. Moore, E.J. Boyko, et al., *Vaginal Symptoms in Postmenopausal Women: Self-Reported Severity, Natural History, and Risk Factors*. *Menopause (New York, NY)*, 2010. **17**(1): p. 121.
33. Li, D., T. Wang, S. Shen, et al., *Urinary Tract and Genital Infections in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2017. **19**(3): p. 348-55.

34. Zaccardi, F., D. Webb, Z. Htike, et al., *Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analysis*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2016. **18**(8): p. 783-94.
35. Nyirjesy, P., Y. Zhao, K. Ways, et al., *Evaluation of Vulvovaginal Symptoms and Candida Colonization in Women with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Canagliflozin, a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor*. *Curr Med Res Opin*, 2012. **28**(7): p. 1173-8.

English abstract

**Risk of Urogenital Infection Associated
with Sodium Glucose co-Transporter 2
inhibitors
: A Self-Controlled Case series**

Minkyong Kang

Clinical pharmacy, Department of Pharmacy

The Graduate School

Seoul National University

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors selectively block SGLT2 in the renal tubule and prevent sodium-glucose exchange, leading to increased glucose excretion into the urine. Therefore, the use of SGLT2 inhibitors could increase the risk of urogenital infection in diabetic patients. In contrast, the risk of urinary tract infection with SGLT2 inhibitors is controversial. Moreover, limited studies have evaluated the risk of genital infection risk with SGLT2 inhibitors in menopausal patients, who are known to be vulnerable to genital infection.

We aimed to investigate the incidence rate ratio of urogenital, urinary tract, and genital infections using a self-controlled case series design to minimize the bias due to the interindividual differences in susceptibility to urogenital infections. In addition, we investigated the increase in risk in relation to each period from the

initiation of SGLT2 inhibitors and in relation to sex and age, infection sites, SGLT2 inhibitor type, and seriousness of infection.

For this analysis, we used the national patient sample datasets (HIRA-NPS-2016, HIRA-NPS-2017) and aged population sample datasets (HIRA-APS-2016, HIRA-APS-2017) provided by the Health Insurance Review & Assessment Service in 2016 and 2017. We included as the subjects patients with diabetes who were prescribed SGLT2 inhibitors at least once and subsequently contracted urogenital infection. Urogenital infections were defined as having a diagnosis of urogenital infections and being prescribed antibiotics, antifungals, and antivirals on the same day as the diagnosis. Data from January to March were censored from the observation period, considering the possibility of SGLT2 inhibitors prescription which was carried forward from the previous year. Patients who were diagnosed with urogenital infection within 1 month of SGLT2 inhibitor use and those who used SGLT inhibitors persistently during the observation period were excluded due to the absence of a control period.

The exposure period of the SGLT2 inhibitor was defined as the period from the prescription date to the end date of prescription supply plus a 7-day washout period. We allowed a gap of 30 days (grace period) between the supply of SGLT2 inhibitors for continuous use.

A total of 2,949 patients were included in the analysis, and approximately 80% of the patients were women. The number of patients who were diagnosed with urinary tract infections was 2,057 (69.75%) and with genital infections was 1,393 (47.24%).

The incidence rates of urogenital, urinary tract, and genital infections were 1.27

person-year, 1.32 person-year, and 1.49 person-year, respectively. The risk of urogenital (incidence risk ratio, IRR 1.24, 95% CI 1.16–1.33), urinary tract (IRR 1.19, 95% CI 1.10–1.30), and genital infections (IRR 1.29, 95% CI 1.17–1.43) significantly increased during the SGLT2 inhibitor exposure period compared with the non-exposure period.

The risk of total urogenital infection was significant 8–14 days after initiating SGLT2 inhibitor therapy (IRR 1.43, 95% CI 1.11–1.84). The highest increase in the risk of urinary tract infection and genital infection was observed from 8 to 14 days (IRR 1.40, 95% CI 1.05–1.89) and 15 to 28 days (IRR 1.65, 95% CI 1.33–2.04), respectively, after initiating SGLT2 inhibitor therapy.

In stratified analysis by sex and age, only women older than 50 years, especially those between 50 and 64 years of age, showed a significant increase in the risk of urogenital infection during the periods of exposure to SGLT2 inhibitors (IRR 1.40, 95% CI 1.21–1.61). The increase in risk of genital infection (IRR 1.54, 95% CI 1.26–1.88) was higher than that of urinary tract infection (IRR 1.26, 95% CI 1.06–1.50) in women aged between 50 and 64 years. A similar tendency was observed in women older than 65 years.

The highest increase in the risk of urogenital infection was observed in vulvovaginal infection (IRR 1.37, 95% CI 1.24–1.53), followed by uterine (IRR 1.31, 95% CI 1.14–1.51), renal (IRR 1.30, 95% CI 1.08–1.55), urethral (IRR 1.21, 95% CI 1.05–1.39), and bladder infections (IRR 1.16, 95% CI 1.06–1.27) during the exposure period of SGLT2 inhibitors. The use of SGLT2 inhibitors did not affect the risk of prostatic infection (IRR 0.80, 95% CI 0.60–1.07).

The empagliflozin and dapagliflozin groups showed a significant increase in the risk of urogenital and urinary tract infections during the SGLT2 inhibitor exposure period, respectively, while ipragliflozin showed no significant results. The increase in the risk of genital infection during the SGLT2 inhibitor exposure period was significant for all types of SGLT2 inhibitors.

We defined seriousness by using an injection formulation of antibiotics, antifungals, and antivirals. The risk of urogenital and urinary tract infections increased significantly for both non-serious and serious infections during the SGLT2 inhibitor exposure period. The use of SGLT2 inhibitors did not affect the risk of serious genital infection (IRR 0.99, 95% CI 0.71–1.39).

In conclusion, we confirmed that exposure to SGLT2 inhibitors increases the risk of urogenital, urinary tract, and genital infections in diabetic patients, especially in women aged between 50 and 64 years, who contracted urogenital infections. The increase in the risk of genital infection was greater than that of urinary tract infection.

Keywords : Sodium glucose co–transporter 2 inhibitor, Diabetes mellitus, Urinary tract infection, Genital infection, Self–controlled case series

Student Number : 2018–24245

감사의 글

일을 하면서 학업을 하는 순탄하지 않은 길을 마무리까지 걸어가게 도와주신 많은 분들께 감사를 드리고자 이 글을 적습니다.

먼저 부족한 저를 때로는 따뜻하게 때로는 엄하게 이끌어 주신 이주연 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 교수님의 꾸준한 지도가 있어 무사히 학위를 마칠 수 있었습니다. 제가 지쳐 멈춰 섰을 때 앞을 보는 것을 잊지 않도록 격려해 주시고, 큰 인내심으로 저를 지도해 주셔서 감사합니다. 석사 과정 동안 배운 많은 약학 지식과 약사로서의 사명과 갖춰야 할 태도를 잊지 않고, 본받을 수 있도록 노력하겠습니다.

또한, 논문 심사에 와 주시고, 많은 가르침을 주신 오정미 교수님, 김은경 교수님께 감사드립니다. 꼼꼼하게 알려주신 덕분에, 논문을 작성하면서 많은 것을 배울 수 있었습니다.

실험실 식구들께도 깊은 감사의 마음을 보냅니다. 파트로 학교 생활을 하는 저에게 행정 절차 등에서 많은 도움을 주셨던 전광희 선생님, 이수현 선생님, 김우연 선생님, 허규남 선생님 덕분에 큰 어려움 없이 학교 생활을 할 수 있었습니다. 이 자리를 빌어서 감사드립니다.

회사를 다니며 공부를 하겠다는 저를 따뜻하게 돌보아 주시고 배려해 주셨던 애보트 식구들께도 감사 말씀드립니다. 심재명 상무님, 송신내 부장님, 김지연 대리님, 최지혜 과장님의 도움 덕에 학업과 업무를 병

행할 수 있었습니다. 갑작스럽게 연차를 썼을 때도 너그러이 보아주시고, 믿어 주셔서 감사합니다.

제가 공부를 하겠다고 하였을 때 기꺼이 응원해주고, 내조하겠다고 선언하였던 남편 이도훈에게 큰 사랑과 감사의 말을 보냅니다. 또한, 힘들어 할까 살뜰히 챙겨 주셨던 양가 부모님들과 동생 상규에게도 감사드립니다. 가족들이 보내주신 반찬과 사랑 덕에 제가 건강하게 학위를 마칠 수 있었습니다.

석사과정을 통해 얻은 소중한 배움을 토대로, 약사로서 할 수 있는 일을 끊임없이 탐구하고 공부하려는 자세를 잃지 않으려 합니다. 다시 한번 감사드립니다.